МИНЗДРАВ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Кафедра факультетской терапии

В. С. Чулков, Вл. С. Чулков

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Учебное пособие

Рекомендовано учёным советом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело

Челябинск ● 2022

УДК 616.15(075.8)
ББК 54.11 я7
Ч-81

Рецензенты:

Н. А. Воробьёва — зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Архангельский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, директор Северного филиала НМИЦ гематологии Минздрава России;

И. А. Стародубцева — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, доктор медицинских наук;

А. И. Долгушина — зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Авторы: В. С. Чулков, Вл. С. Чулков

Чулков, В. С.

Ч-81 Избранные вопросы гематологии в практике врача-терапевта : учебное пособие / В. С. Чулков, Вл. С. Чулков. – Челябинск, 2022. – 208 с. : ил.

ISBN 978-5-600-03404-4

Учебное пособие предназначено для аудиторных занятий и самостоятельной работы по дисциплине «Факультетская терапия» для студентов 4-го курса медицинских вузов, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело. Пособие может быть рекомендовано для студентов 5–6-х курсов, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело, а также для ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.49 Терапия.

Содержание в удобной форме раскрывает основные теоретические положения и практические рекомендации по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, лечению анемий, лейкозов и геморрагических диатезов при оказании первичной медико-санитарной и стационарной помощи.

Пособие составлено в соответствии с рабочей программой дисциплины, разработанной с учётом требований федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.05.01 Лечебное дело (уровень специалитета), утверждённого приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 09.02.2016 № 95.

Научная специальность — 3.1.18. Внутренние болезни.

УДК 616.15(075.8)
ББК 54.11 я7

Учебному пособию присвоен гриф учёного совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол учёного совета № 1 от 31.08.2022).

ISBN 978-5-600-03404-4 © Чулков В. С., Чулков Вл. С., 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ... 4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ... 5
1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНЕМИЯХ ... 7
1.1. Микроцитарные анемии ... 10
1.2. Макроцитарные анемии ... 12
1.3. Нормоцитарные анемии ... 13
Тестовые задания ... 15
2. МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ ... 20
2.1. Железодефицитная анемия ... 20
2.2. Анемия хронического заболевания ... 29
2.3. Сидеробластная анемия ... 30
2.4. Талассемии ... 31
Тестовые задания ... 36
3. МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ ... 41
3.1. B_{12}-дефицитная анемия ... 41
3.2. Фолиеводефицитная анемия ... 46
Тестовые задания ... 48
4. НОРМОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ ... 54
4.1. Гемолитические анемии ... 54
Тестовые задания ... 65
5. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ ... 71
Тестовые задания ... 80
6. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ... 87
6.1. Хронический миелоидный лейкоз ... 87
6.2. Истинная полицитемия ... 90
Тестовые задания ... 93
7. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ ... 100
Тестовые задания ... 104
8. МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА ... 112
Тестовые задания ... 121
9. АГРАНУЛОЦИТОЗ ... 129
Тестовые задания ... 131
10. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ ... 135
10.1. Общие представления ... 135
10.2. Гемофилия ... 139
10.3. Иммунная тромбоцитопения ... 142
10.4. IgA-васкулит ... 147
10.5. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера — Вебера) ... 151
Тестовые задания ... 152
11. ТРОМБОФИЛИИ ... 159
Тестовые задания ... 169
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ ... 172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ... 207

ПРЕДИСЛОВИЕ

Гематология — раздел медицины, который стоит на стыке современных достижений генетики, иммунологии, молекулярной биологии, клинической лабораторной диагностики, диагностической визуализации, экспериментальной и клинической терапии, что привело к появлению большого количества лекарственных препаратов, включая моноклональные антитела, и расширило потенциальные возможности для успешного лечения гематологических заболеваний на фоне увеличения распространённости. Достижения касаются большого спектра заболеваний клеток крови и белков коагуляции, что свидетельствует об успехах в области биомедицинских исследовательских технологий.

В данном учебном пособии отражены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении основных гематологических заболеваний в практике врача-терапевта, представленные в простой и доступной для использования форме, что должно помочь обучающимся в теоретическом и практическом освоении основных вопросов гематологических заболеваний.

Достоинствами учебного пособия являются формулировка клинического диагноза в соответствии с современными клиническими рекомендациями и классификация гематологических заболеваний по МКБ-10, что позволит обучающимся эффективнее освоить данные разделы. Большое количество иллюстративного материала определённым образом улучшит понимание клинических симптомов, результатов диагностического исследования и алгоритмов диагностики гематологических заболеваний. Для практического освоения теоретического материала в конце каждого раздела представлены клинические ситуационные задачи с несколькими вариантами ответа в виде тестового контроля. Эталон ответа для каждой задачи содержит комментарии, что позволяет углубить теоретические знания и расширить клиническое мышление обучающихся. Учебное пособие может быть полезно при подготовке к государственной итоговой аттестации и аккредитации по разделам гематологии ввиду оптимального по форме и содержанию материала, отражающего актуальную и важную информацию.

Таким образом, крайне широкое распространение гематологических заболеваний среди взрослого населения, необходимость ранней диагностики для своевременного оказания специализированной медицинской помощи определяют практическую значимость проблемы для врача первичного звена здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД — артериальное давление
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АФС — антифосфолипидный синдром
АЧН — абсолютное число нейтрофилов
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВГС — вирусный гепатит С (вирус гепатита С)
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ВФ — внутренний фактор
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИМТ — индекс массы тела
ИП — истинная полицитемия
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ИТП — иммунная тромбоцитопения
КГК — комбинированная гормональная контрацепция
КТ — компьютерная томография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МНО — международное нормализованное отношение
МПЗ — миелопролиферативные заболевания
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НТЖ — насыщение трансферрина железом
ОАК — общий анализ крови
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПТВ — протромбиновое время

ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКВ — системная красная волчанка
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
СРБ — С-реактивный белок
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХБП — хроническая болезнь почек
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭПО — эритропоэтин
AL — (амилоидоз) лёгких цепей
Hb — гемоглобин
HbF — фетальный гемоглобин
Hct — гематокрит
MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCV (mean corpuscular volume) — средний объём эритроцита
RDW (red blood cell distribution width) — ширина распределения эритроцитов
♂ — мужчины
♀ — женщины
↑ — повышение
↓ — снижение

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНЕМИЯХ

Определение. Анемия — уменьшение количества циркулирующих эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита.

Критерии ВОЗ:

- мужчины: гемоглобин (Hb) < 130 г/л, гематокрит (Hct) < 38 %, число эритроцитов < $4{,}0 \times 10^{12}$/л;
- женщины: Hb < 120 г/л, Hct < 36 %, число эритроцитов < $3{,}8 \times 10^{12}$/л.

Классификация. Анемию можно разделить на основании следующих признаков:

- морфология / размер эритроцитов (широко используемая классификация приведена в таблице 1);
- время возникновения — острая/хроническая;
- наследственность — наследственные или приобретённые;
- этиология — первичная или вторичная;
- регенераторная способность костного мозга: арегенераторные, гипорегенераторные, регенераторные.

Таблица 1

Классификация анемии по морфологии

Характеристики	Микроцитарная анемия	Нормоцитарная анемия	Макроцитарная анемия
Средний объём эритроцита (MCV), фл	< 80	80–100	> 100
Механизм	Недостаточное производство гемоглобина	Снижение объёма крови и/или снижение эритропоэза	Недостаточное созревание ядра по сравнению с расширением цитоплазмы из-за нарушения синтеза или репарации ДНК
Причины	Нарушение синтеза гема Железодефицитная (наиболее частая) Отравление свинцом Анемия хронического заболевания (поздняя фаза) Сидеробластная анемия Дефектная глобиновая цепь Талассемия	*Гемолитическая анемия* - Внутренние дефекты Гемоглобинопатия Серповидно-клеточная анемия Недостаток ферментов Дефицит пируваткиназы Мембранные дефекты Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Наследственный сфероцитоз - Внешние дефекты Аутоиммунная гемолитическая анемия	*Мегалобластная анемия:* нарушение синтеза и/или репарации ДНК с гиперсегментированными нейтрофилами Дефицит витамина B_{12} Дефицит фолиевой кислоты Лекарственные препараты Фенитоин Сульфаниламидные препараты Триметоприм Гидроксимочевина Метотрексат

Окончание таблицы 1

Характеристики	Микроцитарная анемия	Нормоцитарная анемия	Макроцитарная анемия
Причины		Микро/макроангиопатическая гемолитическая анемия Инфекции Механическое разрушение *Негемолитическая анемия* Потеря крови Апластическая анемия Анемия при хронической болезни почек Железодефицитная (ранняя фаза) Анемия хронического заболевания (ранняя фаза)	6-меркаптопурин Анемия Фанкони Оротовая ацидурия *Немегалобластная анемия:* нормальный синтез ДНК без гиперсегментированных нейтрофилов Заболевания печени Злоупотребление алкоголем Анемия Даймонда — Блекфена Миелодиспластический синдром Множественная миелома Гипотиреоз

Клинические признаки

• Анемический синдром (бледность слизистых оболочек, конъюнктив, одышка при физической нагрузке и утомляемость) (рисунок 1).

Рисунок 1. Исследование конъюнктивы
(https://next.amboss.com/us/article/6T0j72?q=Anemia&m=aJaQsl#Zd40074de20e25de472779d74fcfd35af)

- Сидеропенические синдромы при железодефицитной анемии (ЖДА) (шум в ушах, головная боль, слабость, сухость кожи, выпадение волос, изменения ногтей, ангулярный стоматит, пика).
- Пика (тяга к льду, мелу, глине или грязи).
- Желтуха (при гемолитической анемии).
- Судороги в икроножных мышцах.
- Ухудшение стенокардии.
- Признаки гипердинамического состояния (тахикардия, артериальная гипотензия, систолический шум на верхушке сердца, вплоть до развития хронической сердечной недостаточности).
- Особенности экстрамедуллярного кроветворения — могут присутствовать при некоторых тяжёлых хронических формах анемии (талассемия, миелофиброз).
- Гепатоспленомегалия.
- Расширение диплоических пространств черепа (рисунок 2).

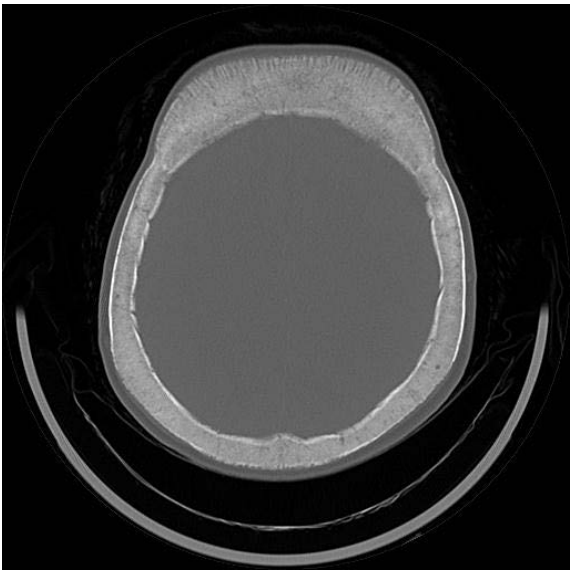

Рисунок 2. Расширение диплоических пространств черепа
(Case courtesy of Dr Bahman Rasuli, Radiopaedia.org, rID: 83492)

Диагностический подход

1. *Исследование общего анализа крови (ОАК)*, чтобы подтвердить анемию и оценить степень тяжести.

2. *По MCV* классифицируют анемию на микроцитарную, макроцитарную и нормоцитарную.

Микроцитарная анемия: сывороточные показатели обмена железа — уровень ферритина в крови, уровень трансферрина сыворотки, железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ).

Макроцитарная анемия: мазок периферической крови.

• Мегалобластная анемия: B_{12} и фолиевая кислота в сыворотке крови, гомоцистеин и метилмалоновая кислота сыворотки (для дифференцировки B_{12}-дефицитной от фолиеводефицитной анемии).

• Немегалобластная анемия: количество ретикулоцитов для дифференциации макроцитоза из-за гемолиза/кровопотери (высокое количество ретикулоцитов) от макроцитоза, вызванного лекарствами, алкоголем, миелодиспластическим синдромом или чистой аплазией костного мозга (низкое количество ретикулоцитов).

Нормоцитарная анемия: количество ретикулоцитов для оценки активности костного мозга.

• Ретикулоциты > 2 %: повторный анализ анамнеза на предмет кровопотери, анализ на скрытую кровь (кровотечение из желудочно-кишечного тракта — ЖКТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гаптоглобин, билирубин непрямой (гемолитическая анемия).

• Ретикулоциты < 2 %: сывороточные показатели обмена железа. Уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

3. Стоит рассмотреть возможность расширенной диагностики (аспирация костного мозга и биопсия по мере необходимости и под руководством гематолога).

1.1. **Микроцитарные анемии**
(MCV < 80 мкл)

1. Исследование показателей обмена железа крови:

• ↓ ферритина или нормальный / ↑ ферритина и ↑ ОЖСС — железодефицитная анемия.

• Нормальный / ↑ ферритина и ↓ ОЖСС — анемия хронического заболевания.

Уровни сывороточного железа снижаются при железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания.

2. Мазок периферической крови, количество ретикулоцитов, ширина распределения эритроцитов (RDW) — обычно не требуются для оценки микроцитарной анемии, поскольку результаты часто неспецифичны.

• Результаты мазка периферической крови могут указывать на конкретную этиологию.

• Подсчёт ретикулоцитов:
  ▪ низкое количество ретикулоцитов (< 2 %) — железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания, сидеробластная анемия и отравление свинцом;
  ▪ высокое количество ретикулоцитов (> 2 %) — талассемия.

• RDW — обычно высокий уровень при железодефицитной анемии и сидеробластной анемии.

• Электрофорез гемоглобина — если уровни сывороточного железа, ОЖСС в норме или повышены:
  ▪ нормальный гемоглобин А2 — сидеробластная анемия, признак α-талассемии;
  ▪ повышенный гемоглобин А2 — признак β-талассемии;
  ▪ другие гемоглобинопатии (гемоглобин Е, гемоглобин С).

3. Биопсия костного мозга — при наличии этих признаков:

• кольцевые сидеробласты в мазке периферической крови (сидеробластная анемия, миелодиспластический синдром);

• необъяснимая тромбоцитопения, лейкопения или панцитопения;

• многочисленные незрелые формы клеток крови в ОАК или в мазке.

4. Уровень свинца в сыворотке — рассмотреть у пациентов с базофильной зернистостью эритроцитов, но без кольцевых сидеробластов.

Результаты лабораторных исследований сыворотки при микроцитарной анемии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований сыворотки при микроцитарной анемии

Причины	Железо	Ферритин	Коэффициент насыщения трансферрина	ОЖСС	Ретикулоциты
Железодефицитная анемия	↓	↓	↓	↑	↓
Анемия хронического заболевания	↓	↑	Норма / ↓	↓	↓
Талассемия	Норма / ↑*	Норма / ↑*	Норма / ↑*	Норма / ↓*	↑
Сидеробластная анемия	↑	↑	↑	↓	↓
Беременность	Норма / ↓	Норма	↓	↑	Норма
Примечание: * — если имеется перегрузка железом (из-за многократных переливаний крови, неэффективного эритропоэза, повышенной абсорбции железа в ЖКТ).					

1.2. **Макроцитарные анемии**
(MCV > 100 мкл)

1. Мазок периферической крови — начальное исследование для выявления мегалобластных изменений.

• Гиперсегментированные нейтрофилы (> 5 сегментов) — мегалобластная анемия.

• Отсутствие гиперсегментированных нейтрофилов — немегалобластная анемия.

2. Оценка мегалобластной макроцитарной анемии.

• Уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты — определять у всех пациентов с мегалобластными изменениями в мазке крови:
  ▪ уровень витамина B_{12} < 200 пг/мл — дефицит витамина B_{12};
  ▪ уровень фолиевой кислоты < 2 нг/мл — дефицит фолиевой кислоты.

• Сывороточные уровни гомоцистеина и метилмалоновой кислоты:
  ▪ нормальный уровень метилмалоновой кислоты, но ↑ гомоцистеина — дефицит фолиевой кислоты;
  ▪ ↑ метилмалоновой кислоты, норма / ↑ гомоцистеина — дефицит витамина B_{12}.

3. Биопсия костного мозга — при наличии следующих признаков:

• нормальный уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты;

• нормальные уровни метилмалоновой кислоты и гомоцистеина;

• необъяснимая тромбоцитопения, лейкопения или панцитопения;

• многочисленные незрелые формы клеток крови в ОАК или в мазке крови.

4. Оценка немегалобластной макроцитарной анемии.

• Подсчёт ретикулоцитов — для оценки активности костного мозга:
  ▪ нормальное/низкое количество ретикулоцитов (< 2 %):
    - собрать анамнез по употреблению наркотиков и алкоголя;
    - определить уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и печёночных ферментов;
  ▪ высокое количество ретикулоцитов (> 2 %):
    - пересмотреть анамнез на предмет признаков острой или хронической кровопотери;
    - подозрение на гемолиз — ↓ гаптоглобина, ↑ ЛДГ, ↑ неконъюгированного билирубина.

• Дополнительная оценка: если количество ретикулоцитов и метаболические панели в норме и в анамнезе нет употребления наркотиков/алкоголя.

• Электрофорез гемоглобина: ↑ уровня фетального гемоглобина (HbF) указывает на анемию Даймонда — Блекфена.

• Биопсия костного мозга:
  ▪ гиперклеточный костный мозг с дисплазией всех трёх клеточных линий — миелодиспластический синдром;
  ▪ гипоцеллюлярный жировой мозг — апластическая анемия;
  ▪ отсутствующие или редкие предшественники эритроцитов — чистая эритроцитарная аплазия.

1.3. **Нормоцитарные анемии**
(MCV 80–100 мкл)

1. Подсчёт ретикулоцитов — у всех пациентов с нормоцитарной анемией для оценки реакции костного мозга.

Нормальное/низкое количество ретикулоцитов (<2%) указывает на снижение выработки эритроцитов (гипопролиферативная анемия).

• Исследование сывороточных показателей обмена железа — для оценки железодефицитной анемии и/или анемии хронического заболевания.

• Уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

• Исследование щитовидной железы и функциональные пробы печени.

• Уровни эритропоэтина в сыворотке — если уровни мочевины и/или креатинина не в норме.

Высокое количество ретикулоцитов (>2%):

• пересмотрите анамнез на предмет признаков острой или хронической кровопотери;

• подозрение на гемолиз: ↓ гаптоглобина, ↑ ЛДГ, ↑ неконъюгированного билирубина;

• мазок периферической крови:
  ▪ ручное исследование образца периферической крови под микроскопом;
  ▪ может выявить классические патологические формы эритроцитов, которые могут быть использованы для идентификации определённых типов анемии (шистоциты при гемолитической анемии);

• биопсия костного мозга:
  ▪ ручное исследование аспирата костного мозга под микроскопом;
  ▪ редко используется при анемии;
  ▪ показания включают панцитопению и/или аномальные клетки в ОАК или в мазке (бласты);
  ▪ окрашивание берлинской лазурью при подозрении на сидеробластную анемию.

Может использоваться для диагностики:

- апластической анемии;
- миелодиспластического синдрома;
- миелопролиферативного заболевания.

Алгоритм диагностики анемии представлен на рисунке 3.

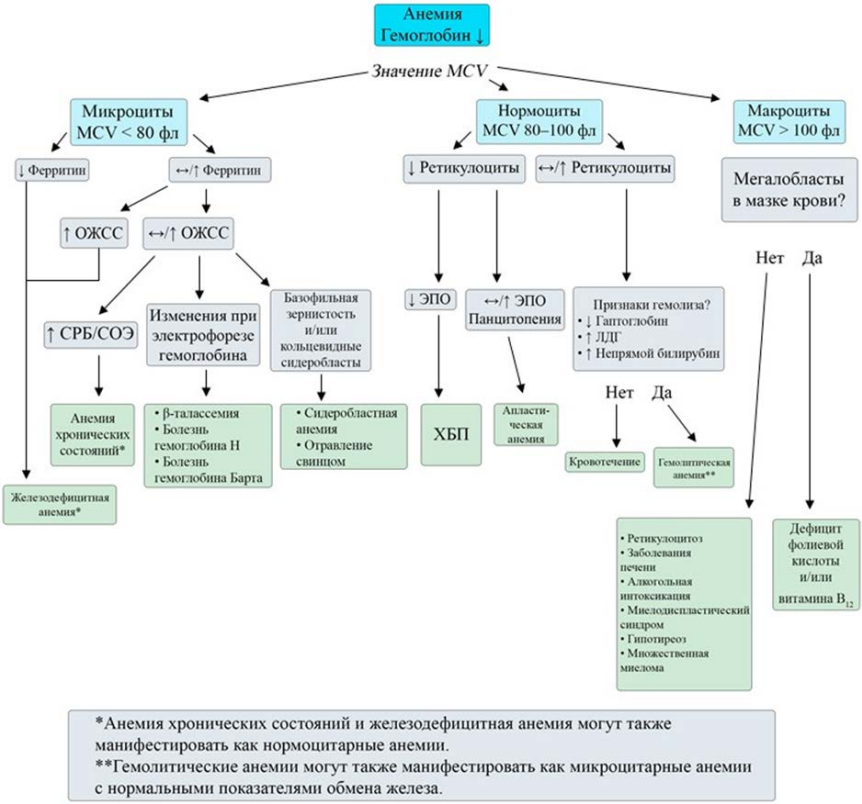

Рисунок 3. Диагностика анемии

Методы визуализации

• Визуализация обычно не показана для диагностики анемии, если не подозревается кровотечение.

• Рассматривается возможность эндоскопии и/или колоноскопии у пациентов с анемией и положительным результатом анализа кала на скрытую кровь.

• Рассматривается возможность ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости для выявления спленомегалии, заболеваний печени или почек.

• При подозрении на злокачественное новообразование — компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ).

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. В реанимационное отделение доставлена 44-летняя пациентка. Она взволнована и дезориентирована. Её обнаружила полиция, когда та шла по шоссе. Вскоре в больницу приехал брат пациентки. С его слов, у сестры имеются хронические заболевания: язвенная болезнь желудка и гипертоническая болезнь, также он отметил пагубное употребление алкоголя (примерно по полбутылки водки в день). Женщина принимает гидрохлортиазид и омепразол, но нерегулярно. Объективно: температура тела — 37,1 °C, пульс — 90 в минуту, частота дыхательных движений — 16 в минуту, артериальное давление — 135/90 мм рт. ст. с обеих сторон. Оценка психического статуса: дезориентация в месте, времени, пространстве и в собственной личности. Оценка неврологического статуса: горизонтальный нистагм, мозжечковая атаксия («мозжечковая походка»). Лабораторные показатели: гемоглобин — 90 г/л, MCV — 104 фл. В сыворотке крови повышена концентрация гомоцистеина, концентрация метилмалоновой кислоты находится в пределах нормы. В мазке периферической крови выявлена гиперсегментация ядер нейтрофилов. Что из перечисленного является этиологическим фактором анемии у данной пациентки?

1) Дефицит фолиевой кислоты
2) Дефицит железа
3) Дефицит витамина B_6
4) Дефицит витамина B_1
5) Дефицит витамина B_{12}

2. 78-летний мужчина пришёл на приём к врачу с жалобами на прогрессирующую усталость, общую утомляемость, головные боли и периодические боли в животе в течение шести месяцев. Пациент не похудел, из анамнеза известно, что он имеет сахарный диабет 2-го типа, гипертоническую болезнь и хроническую боль в плече. Из лекарств он принимает гидрохлортиазид, метформин и ибупрофен. Мужчина отрицает вредные привычки. Его ежедневный рацион состоит из картофеля и нежирного мя-

са. Объективно: частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 удара в минуту, артериальное давление (АД) — 135/80 мм рт. ст. При осмотре выявлена бледность видимых слизистых. При обследовании брюшной полости и прямой кишки отклонений не обнаружено. Неврологический осмотр выявил лёгкий постуральный тремор. В мазке периферической крови обнаружены анулоциты и анизоцитоз. Что из следующего лучше всего объясняет состояние данного пациента?

1) Отравление свинцом
2) Дефицит фолиевой кислоты
3) Недостаточность костного мозга
4) Внутрисосудистый гемолиз
5) Дефицит железа

3. 55-летняя женщина обратилась к врачу с жалобами на прогрессирующую усталость в течение 6 месяцев, снижение толерантности к физическим нагрузкам и одышку при быстрой ходьбе. Периодически она отмечала появление прожилок крови в стуле во время запоров. В 24 года у неё был диагностирован сахарный диабет 1-го типа. Среди других хронических заболеваний у пациентки имеются гипертоническая болезнь и дислипидемия. Курение и употребление алкоголя она отрицает. Женщина принимает лизиноприл, аспирин, аторвастатин и инсулин. Её пищевой рацион состоит в основном из белого мяса и овощей. Объективно: пульс — 92 удара в минуту, артериальное давление — 145/92 мм рт. ст. При осмотре выявлены бледность конъюнктив и снижение тактильной и болевой чувствительности на тыльной поверхности обеих стоп. При аускультации сердца выслушивается мезосистолический шум (шум выброса) 2/6 степени (тихий шум, выслушивается сразу после приложения фонендоскопа), который лучше всего слышен во II межреберье у правого края грудины. Дальнейший осмотр патологии не выявил. Общий анализ крови: гемоглобин — 92 г/л, количество эритроцитов — $3{,}06 \times 10^{12}$/л, MCV — 84 фл, ретикулоциты — 0,6%, количество лейкоцитов — $7{,}2 \times 10^{9}$/л, количество тромбоцитов — 250×10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: Na^+ — 142 ммоль/л, K^+ — 4,8 ммоль/л, Ca^{2+} — 8,1 ммоль/л, ферритин — 115 мкг/л, мочевина — 2,7 ммоль/л, креатинин — 274 мкмоль/л. Взят анализ кала на скрытую кровь. Что из следующего является наиболее вероятной причиной патологических изменений у данной пациентки?

1) Снижение выработки эритропоэтина
2) Мутация гемопоэтических клеток-предшественников
3) Повышенная выработка гепсидина
4) Хроническая скрытая кровопотеря
5) Недостаток витамина B_{12}

4. 53-летняя женщина, страдающая ревматоидным артритом, пришла на приём к терапевту для планового осмотра спустя неделю после выписки из стационара. В стационаре она, наряду с базисной терапией, получала эритропоэтин и парацетамол. Назовите осложнение ревматоидного артрита, по поводу которого назначался эритропоэтин.

1) Фолиеводефицитная анемия
2) Апластическая анемия
3) Агранулоцитоз
4) Анемия хронического заболевания
5) Аутоиммунная гемолитическая анемия

5. В клинику обратилась женщина 67 лет с жалобами на боли в животе, головную боль, онемение, болезненность и припухлость вокруг рта. В общем анализе крови повышена скорость оседания белков и эритроцитов, количество лейкоцитов в норме, количество тромбоцитов снижено. Электрофорез сывороточного белка показывает наличие М-градиента. На рентгенограммах костей наблюдаются множественные литические поражения. Какой тип анемии наиболее вероятен у этой пациентки?

1) Микроцитарная гипохромная анемия
2) Нормоцитарная гипохромная анемия
3) Макроцитарная гипохромная анемия
4) Нормоцитарная нормохромная анемия
5) Макроцитарная гиперхромная анемия

6. У 18-летнего молодого человека с острым лимфобластным лейкозом впервые появились утомляемость и одышка. После детального обследования ему диагностируют аутоиммунную гемолитическую анемию. Что из следующего будет присутствовать при лабораторном обследовании пациента?

1) Отрицательный тест Кумбса
2) Снижение лактатдегидрогеназы
3) Повышенный гаптоглобин
4) Положительные пробы Хема и сахарозная
5) Повышенное количество ретикулоцитов

7. На приёме 24-летняя пациентка предъявляет жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам в течение последних двух месяцев. У неё нет озноба, повышения температуры тела. Она отрицает недавно перенесённое заболевание, контакты с больными. В последнее время никуда не выезжала. Объективное обследование выявило бледность конъюнктив и деформации ногтевых пластин, которые представлены на рисунке 4. Гинекологический анамнез без особенностей. Менструации регулярные, последняя была три недели назад. Каких результатов лабораторных исследований мы можем ожидать у данной пациентки?

Рисунок 4. Изображение к задаче 7
(https://www.wikidoc.org/index.php/File:Koilonychia.jpg)

1) Hb 81 г/л, MCV 74 фл, с низким содержанием ферритина
2) Hb 81 г/л, MCV 120 фл, с низким содержанием ферритина
3) Hb 81 г/л, MCV 74 фл, с высоким содержанием ферритина
4) Hb 81 г/л, MCV 90 фл, с нормальным содержанием ферритина
5) Hb 81 г/л, MCV 120 фл, с высоким содержанием ферритина

8. На приёме 37-летний пациент, предъявляющий жалобы на выделение мочи тёмного цвета по утрам, в течение дня цвет мочи нормализуется. Также он сообщил о сильных болях в животе и спине, головных болях и постоянной усталости. Общий осмотр ничего не выявил, кроме бледности кожных покровов и видимых слизистых. Лабораторные показатели: гемоглобин — 65 г/л, лейкоциты — 4×10^9/л, тромбоциты — 95×10^9/л, количество ретикулоцитов увеличено. Биохимический анализ сыворотки крови: ЛДГ — 2240 Ед (N < 250 Ед), креатинин — 132,6 мкмоль/л. Что из следующего является наиболее вероятным диагнозом?

1) Синдром Гудпасчера
2) Пиелонефрит
3) Серповидно-клеточная анемия
4) Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
5) Врождённая гемолитическая анемия

9. 60-летняя женщина, находящаяся в периоде постменопаузы, обратилась к врачу с жалобами на утомляемость, субиктеричность кожных покровов и склер, ощущения покалывания в нижних конечностях. Лабораторное исследование сыворотки крови показало увеличение концентрации гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. В общем анализе крови: тромбоциты — 80×10^9/л. Каких результатов мазка периферической крови и сывороточных показателей следует ожидать у данной пациентки?

1) Мегалобластная анемия с гиперсегментированными полиморфноядерными лейкоцитами
2) Микроцитарная анемия с гиперсегментированными полиморфноядерными лейкоцитами
3) Микроцитарная гипохромная анемия со сниженным уровнем сывороточного железа и повышенной общей железосвязывающей способностью
4) Нормохромная нормоцитарная анемия со сниженным уровнем сывороточного железа и общей железосвязывающей способности
5) Нормальный мазок периферической крови с нормальным уровнем сывороточного железа и нормальной общей железосвязывающей способностью

10. На приёме у терапевта 25-летняя женщина. Она предъявляет жалобы на повышенную утомляемость в течение нескольких месяцев. Также она сообщила об обильных менструациях. Известно, что её мать и родная сестра имели схожие жалобы. Физикальный осмотр выявил бледность конъюнктив. Артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. ЧСС — 110 ударов в минуту. На рисунке 5 представлен мазок периферической крови.

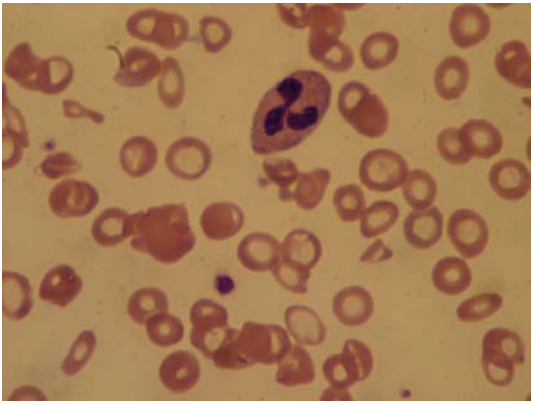

Рисунок 5. Изображение к задаче 10
(https://en.wikipedia.org/wiki/Iron-deficiency_anemia#/media/File:AnemiaFrote.jpg)

Какой диагноз является наиболее вероятным у данной пациентки?
1) Наследственный сфероцитоз
2) Железодефицитная анемия
3) Мегалобластная анемия
4) Серповидно-клеточная анемия
5) Талассемия

2. МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

2.1. Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее распространённой формой анемии во всём мире и может быть вызвана недостаточным потреблением, снижением всасывания (при атрофическом гастрите, воспалительных заболеваниях кишечника), увеличением потребности (во время беременности) или увеличением потери (желудочно-кишечное кровотечение, меноррагии) железа. Длительный дефицит приводит к истощению запасов железа в организме, что ведёт к снижению эритропоэза и к анемии.

Симптомы включают усталость, бледность, слабость, выпадение волос, ломкость ногтей. Хотя ЖДА обычно лабораторно проявляется как гипохромная и микроцитарная анемия, она также может быть нормоцитарной.

Низкий уровень ферритина является диагностическим признаком дефицита железа, но могут потребоваться дальнейшие исследования, особенно у пациентов с хроническим воспалением. После диагностики ЖДА необходимо определить первопричину. Обычно диагностика включает в себя гастроскопию и колоноскопию или гинекологическое обследование у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

ЖДА лечится пероральными или парентеральными препаратами железа. Пациентам с тяжёлой анемией требуется переливание крови.

Эпидемиология

- Самая распространённая форма анемии во всём мире.
- Наибольшая распространённость:
  - дети до 5 лет;
  - молодые женщины детородного возраста (из-за менструальной кровопотери);
  - беременные женщины.

Этиология. Наиболее частые причины ЖДА можно разделить по возрастным группам и патофизиологическим механизмам.

В зависимости от возраста

Младенцы:

- потребление необогащённого коровьего молока (коровье молоко имеет очень низкую концентрацию железа, а также нарушает его усвоение);
- исключительно грудное вскармливание после 6 месяцев.

Дети:

- недоедание (в основном страны с ограниченными ресурсами);

- чрезмерное потребление коровьего молока (700 мл в день);
- воспалительные заболевания кишечника, дивертикул Меккеля.

Подростковый возраст:

- менструации.

Взрослые (20–50 лет):

- меноррагия или беременность (у женщин);
- язвенная болезнь (мужчины).

Взрослые > 50 лет:

- полипы/рак толстой кишки в странах с высоким уровнем дохода;
- анкилостома (*Ancylostoma duodenale*) в странах с ограниченными ресурсами.

Основные причины дефицита железа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оценка первопричины дефицита железа

Предполагаемая этиология	Показания
Заболевания желудочно-кишечного тракта	• Все мужчины • Женщины без менструации • Менструирующие женщины: - без симптомов - без выявленной гинекологической этиологии • Анамнез или признаки кровотечения (мелена, боль в эпигастрии, гематохезия) • Признаки мальабсорбции • Риск злокачественного новообразования ЖКТ: - возраст > 50 лет - в анамнезе полипы или воспалительное заболевание кишечника
	• Происхождение или недавнее путешествие в субтропическую или тропическую зону • Эозинофилия в ОАК
Гинекологические заболевания	• Менструирующие женщины с аномальным маточным кровотечением
Почечная патология	• Клинические особенности нефротического синдрома • Гематурия
Лёгочная патология	• Постоянный продуктивный кашель • Кровохарканье

По основному механизму

- **Потери:**
  - кровотечение:
    - желудочно-кишечное кровотечение;
    - скрытое злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта (рак толстой кишки);

  - заражение анкилостомами (*Ancylostoma spp.*);
  - язвенная болезнь;
  - повышенный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
  - меноррагия;
  - геморрагический диатез (гемофилия, болезнь Виллебранда);
- дивертикул Меккеля;
- почечная недостаточность, зависимая от диализа;
- частое донорство.

- **Снижение потребления железа:**
  - хроническое недоедание;
  - зерновая диета;
  - строгая веганская диета.
- **Снижение всасывания железа:**
  - ахлоргидрия/гипохлоргидрия (из-за аутоиммунного или вызванного инфекцией *H. pylori* атрофического гастрита);
  - воспалительные заболевания кишечника, целиакия;
  - хирургическая резекция двенадцатиперстной кишки;
  - бариатрическая хирургия (хирургическое лечение ожирения).
- **Повышенная потребность:**
  - беременность;
  - лактация;
  - подростковый период;
  - терапия эритропоэтином.

Патогенез

• Дефицит железа → понижается концентрация сывороточного железа и степень насыщения им трансферрина → уменьшается транспорт железа в костный мозг, снижается синтез гема, железозависимых и железосодержащих ферментов в эритроцитах.

Клиника

- Признаки и симптомы анемии:
  - утомляемость, вялость;
  - бледность (в первую очередь наблюдается на слизистых оболочках с высокой степенью васкуляризации, например, на конъюнктиве);
  - со стороны сердца — тахикардия, стенокардия, одышка при физической нагрузке, отёки стоп и кардиомиопатия в тяжёлых случаях;
  - **ломкость ногтей, койлонихия** (ложкообразная деформация ногтей), выпадение волос.
- Пика, дисфагия.
- **Ангулярный хейлит:** воспаление и трещины в уголках рта.

• Атрофический глоссит: эритематозный, отёчный, болезненный язык, без сосочков (гладкий, лаковый вид).

• **Синдром беспокойных ног** (желание пошевелить ногами в лежачем положении).

• ЖДА может быть связана с *синдромом Пламмера — Винсона:*
  ▪ классическая триада — ЖДА, дисфагия и стриктуры пищевода;
  ▪ связан с повышенным риском плоскоклеточного рака пищевода и глотки;
  ▪ этиопатогенез неизвестен. Считается, что основную роль в развитии заболевания играет дефицит железа, недостаток которого приводит к снижению активности железозависимых окислительных ферментов, это, в свою очередь, может индуцировать миастенические процессы в мышцах и атрофию слизистой оболочки пищевода с последующим формированием стриктуры.

Диагностика

• **Первоначальные исследования:**
  ▪ рутинные исследования — ОАК, чтобы проверить уровень Hb и Hct;
  ▪ оценка сывороточных показателей уровня железа — для подтверждения дефицита железа;
  ▪ оценка основных причин дефицита рекомендуется у большинства пациентов.

• **Эмпирическую терапию железом** можно начать, если:
  ▪ история болезни пациента чётко указывает на ЖДА (история нескольких сдач крови или недостаточное потребление железа с пищей);
  ▪ у молодого пациента после первоначальных обследований патологии не обнаружено.

• **Прочие лабораторные исследования:**
  ▪ общий анализ мочи;
  ▪ биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ, креатинин, мочевина, щелочная фосфатаза, гамма-глютаминтранспептидаза);
  ▪ скрининг на наличие вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса.

• **Инструментальная диагностика:**
  ▪ электрокардиография (ЭКГ);
  ▪ рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки;

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы.

• **Расширенные исследования** (эзофагогастродуоденоскопия, капсульная эндоскопия, ангиографические или сцинтиграфические исследования): у всех взрослых пациентов с симптомами, с отрицательным начальным обследованием и отсутствием ответа на эмпирическую терапию железом.

Исследования в процессе терапии

• ОАК:
- ↓ гемоглобина:
  - ♀: небеременные < 120 г/л, беременные < 110 г/л;
  - ♂: < 130 г/л;
- ↓ гематокрита;
- ↑ количества тромбоцитов (реактивный тромбоцитоз).

• Эритроциты:
- размеры изначально нормальные, уменьшаются при длительном дефиците;
- средний корпускулярный объем (MCV):
  - обычно ↓ *(микроцитоз)*;
  - может быть нормальным *(нормоцитоз)*;
- средний корпускулярный гемоглобин (MCH):
  - обычно ↓ *(гипохромия)*;
  - может быть нормальным *(нормохромия)*;
- нормальное или ↓ количество ретикулоцитов;
- ширина распределения эритроцитов (RDW), степень разброса эритроцитов по объёму:
  - значение показателя увеличено;
  - может помочь отличить ЖДА от анемии хронического заболевания и некоторых типов талассемии (при которых RDW обычно в норме).

• Мазок периферической крови: анизоцитоз и гипохромазия (увеличенная зона центральной бледности).

Диагностика дефицита железа

• Лучший диагностический тест: ↓ *сывороточного ферритина:*
- < 15 нг/мл — высокая вероятность ЖДА;
- 15–30 нг/мл — диапазон от 15 до 30 мкг/л может быть ложноотрицательным результатом;
- 45–100 нг/мл — дальнейшее обследование (трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина);
- коморбидные хронические воспалительные состояния, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточ-

ность (ХСН) — дальнейшая оценка, даже если уровень ферритина в норме.

- Дальнейшая оценка:
  - ↓ *сывороточного железа;*
  - ↑ *трансферрина сыворотки* и *общей железосвязывающей способности сыворотки*;
  - ↓ *насыщения трансферрина;*
  - ↑ *растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови.*
- Дополнительные тесты для рассмотрения:
  - протопорфирин эритроцитов в сыворотке крови — повышенный;
  - эритропоэтин (ЭПО) — нормальный или повышенный.
- **Биопсия костного мозга:**
  - показана только пациентам с подозрением на ЖДА и сомнительными результатами предыдущих исследований;
  - уменьшение или отсутствие запасов окрашиваемого железа.

Примеры формулировки диагноза

Железодефицитная анемия, тяжёлой степени, пострезекционный синдром (резекция 2/3 желудка по Бильрот II по поводу язвенной болезни — перфорация язвы, 2000 г.), гастрит культи резецированного желудка.

Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия, средней степени тяжести, аденокарцинома, средней степени дифференцировки, верхнеампулярного отдела прямой кишки, IIБ стадии, T2 X +Mo.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

E61.1 Латентный дефицит железа
D50 Железодефицитная анемия
D50.0 Хроническая постгеморрагическая анемия
D50.1 Сидеропеническая дисфагия
D50.8 Другие железодефицитные анемии
D50.9 Железодефицитная анемия неуточнённая
O99.0 Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период

Лечение

1. Лечение основного состояния.

- **Аномальные маточные кровотечения:**
  - гормональная терапия;
  - транексамовая кислота;
  - гинекологические операции.
- **Патология ЖКТ:**
  - эрадикационная терапия *H. pylori*;

- желудочно-кишечное кровотечение — полипэктомия, лечение злокачественных новообразований.

• Анкилостомоз — противоглистные средства.

• **Недоедание или мальабсорбция** — выявление и лечение основных причин (расстройства пищевого поведения) и нутриентная поддержка.

2. Диетические рекомендации.

• Употребление продуктов, богатых железом.

• Пациентам, принимающим добавки железа, необходимо избегать следующих веществ, снижающих абсорбцию железа:

- еда: чай, крупы, молочные продукты;
- лекарственные препараты: кальций, антациды, ингибиторы протонной помпы (ИПП).

3. Ферротерапия. Всем пациентам с ЖДА необходимо назначение ***пероральных лекарственных препаратов железа*** с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы железосодержащих препаратов и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учётом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения (таблица 4).

Таблица 4

Основные пероральные препараты, используемые в лечении железодефицитной анемии

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + серин	Сульфат железа 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы. Взрослые и подростки более 50 кг — по 1 капсуле 1 или 2 раза в день	Fe^{2+}: 34,5 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + серин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе. Для взрослых — 5 мл на 12 кг веса	Fe^{2+}: 34 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет — по 1–3 таблетки в сутки	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг, фолиевая кислота 0,35 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Железа сульфат (II)	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+}: 80 мг

Окончание таблицы 4

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	В 10 мл раствора: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди	Раствор для приёма внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe^{2+}: 5 мг в 1 мл
Железа фумарат + фолиевая кислота	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+}: 50 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Драже, в упаковке 100 шт.	Fe^{2+}: 10 мг в 1 драже
Железа протеин сукцинилат	Протеин сукцинилат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для приёма внутрь, 15 мл во флаконе	Fe^{2+}: 40 мг в 15 мл
Сульфат железа + аскорбиновая кислота + рибофлавин + тиамин + никотинамид + пиридоксин + кальция пантотенат	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, кальция пантотенат 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+}: 45 мг в 1 капсуле
Железа (III) гидроксид полимальтозат	Железа (III) гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке

В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение низкодозированных препаратов железа короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее высокодозированные препараты, в том числе в виде повторных (2–3 раза в день) приёмов. Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) в лечении ЖДА у взрослых одинакова.

Парентеральные препараты железа. Рекомендуется назначение внутривенных препаратов железа пациентам с ЖДА в случае неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению пероральных лекарственных препаратов железа для достижения излечения (таблица 5). Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учётом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа.

Таблица 5

Некоторые современные препараты железа
для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутривенного введения		
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид декстран	Железа (III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Железа карбоксимальтозат	Железа (III) карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл

Применение внутривенных препаратов железа показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (перед большими оперативными вмешательствами).

Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения

Гемотрансфузионная терапия

Показания:

- гемодинамически нестабильные пациенты с анемией, в том числе с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией;
- тяжёлая анемия (Hb ≤ 70 г/л).

Показания для начала гемотрансфузионной терапии должны определяться лечащим врачом в индивидуальном порядке.

Контроль эффективности лечения. Контроль эффективности лечения ЖДА рекомендуется проводить путём мониторинга показателей гемограммы и сывороточных показателей обмена железа (ферритин, ОЖСС и трансферрин) у всех пациентов, получающих лечение препаратами железа.

Критерии эффективности:

- улучшение общего состояния больного к концу первой недели лечения;

• увеличение количества ретикулоцитов до 30–50 % к концу первой недели лечения;

• повышение гемоглобина (обычно начинается через 2–3 недели), уровень гемоглобина нормализуется через 4–5 недель;

• улучшение качественного состава эритроцитов (исчезают микроцитоз и гипохромия).

По окончании курса лечения препаратами железа необходимо контролировать показатели гемоглобина ежемесячно в течение года для определения необходимости поддерживающей ферротерапии.

2.2. **Анемия хронического заболевания**

Определение. Анемия хронических болезней является второй по распространённости после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

Патогенез. Воспаление → увеличение продукции цитокинов (особенно IL-6) и гепсидина, что приводит к следующим результатам:

• пониженное высвобождение железа из макрофагов в ретикулоэндотелиальной системе и пониженное всасывание железа в кишечнике → восстановленное железо доступно системно;

• снижение реакции (продукции) на эритропоэтин и относительное снижение уровней ЭПО → снижение синтеза эритроцитов;

• снижение продолжительности жизни эритроцитов.

Этиология

• Воспаление (ревматоидный артрит, системная красная волчанка).

• Злокачественные новообразования (рак лёгких, лимфома).

• Хронические инфекции (туберкулёз).

Диагностика

• ОАК: нормоцитарная анемия (ранняя фаза) →

• микроцитарная анемия (поздняя фаза).

• Низкое содержание железа.

• Низкое насыщение железом.

• Низкая ОЖСС.

• *Высокий сывороточный ферритин.*

• Низкое количество ретикулоцитов.

Лечение

• Устранение первопричины.

• При необходимости — переливание крови.

• ЭПО при хронических заболеваниях (хроническая болезнь почек).

2.3. **Сидеробластная анемия**

Определение. Анемия, вызванная дефектным метаболизмом гема, что приводит к захвату железа митохондриями (перинуклеарные митохондрии насыщены железом).

Этиология

- Наследственная — сцепленная с Х-хромосомой мутация гена *ALAS2* (эритроидная синтетаза дельтааминолевулиновой кислоты), участвующего в биосинтезе гема.
- Приобретённая:
  - дефицит витамина B_6;
  - отравление свинцом;
  - употребление алкоголя;
  - лекарственные препараты (левомицетин, хлорамфеникол, линезолид, изониазид, пиразинамид);
  - дефицит меди (может быть вызван приёмом цинка);
  - миелодиспластический синдром;
  - злокачественные новообразования.

Диагностика

- ОАК: микроцитарная анемия.
- Исследование сывороточного железа:
  - высокий ферритин;
  - высокое железо;
  - высокое насыщение трансферрина;
  - нормальная/низкая ОЖСС.
- Мазок периферической крови:
  - базофильная зернистость в эритроцитах;
  - нормоциты/макроциты (чаще встречаются при приобретённой этиологии).
- Костный мозг: окрашивание берлинской лазурью — кольцевидные сидеробласты (рисунок 6).

Терапия

- Прекращение действия причинного фактора.
- Пиридоксин (B_6) (является кофактором для синтетазы дельтааминолевулиновой кислоты).

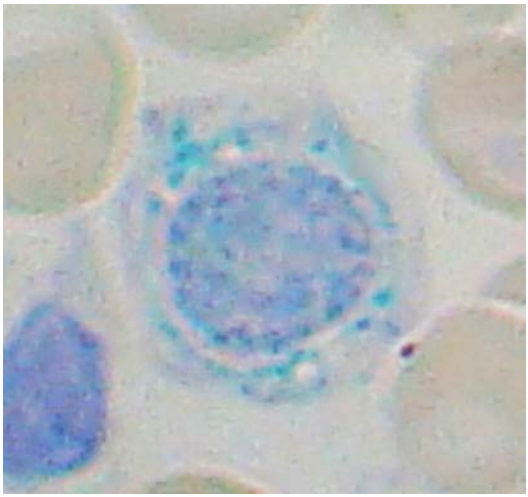

Рисунок 6. Кольцевидный сидеробласт
(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/62/Sideroblast.png)

2.4. **Талассемии**

Талассемии — это группа наследственных нарушений гемоглобина, характеризующихся мутациями в α- или β-глобиновых цепях (приводящими к альфа- или бета-талассемии). Талассемии могут быть далее классифицированы в соответствии со специфическим генотипом: α-цепь кодируется четырьмя аллелями, что приводит к четырём возможным вариантам в зависимости от количества поражённых аллелей, в то время как β-цепь кодируется двумя аллелями, что приводит к двум возможным вариантам.

Мутации талассемии, как правило, чаще встречаются в районах, где эндемична малярия; альфа-талассемии чаще всего встречаются у лиц азиатского или африканского происхождения, в то время как бета-талассемии преобладают у лиц средиземноморского происхождения.

Ключевой особенностью при всех формах талассемии является микроцитарная гипохромная анемия (которая может быть очень лёгкой при незначительных формах), но более тяжёлые формы могут также проявляться гемолизом, спленомегалией, задержкой роста и развития, а также деформациями скелета. Диагностическое обследование при подозрении на талассемию включает мазок крови, электрофорез гемоглобина, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и, возможно, генетическое тестирование. Малые формы талассемии обычно не требуют лечения, в то время как пациенты с промежуточной/большой талассемией обычно нуждаются

в регулярном переливании крови и лечении заболеваний и связанных с лечением осложнений.

Этиология

- Причина — генные мутации:
  - бета-талассемия — обычно из-за точечных мутаций в промоторных последовательностях или сайтах сплайсинга:
    - локус β-глобина — короткое плечо хромосомы 11;
  - альфа-талассемия — обычно из-за удаления по крайней мере одного из четырёх существующих аллелей:
    - кластер гена α-глобина расположен на хромосоме 16.
- Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Патогенез. Анемия возникает в результате сочетания неэффективного эритропоэза и повышенного гемолиза. Степень, в которой оба механизма влияют на тяжесть заболевания, зависит от точного генотипа пациента.

- Неэффективный эритропоэз → анемия.
  - Бета-талассемии: дефект β-глобина цепи синтеза → ↓ β-цепи → ↑ γ-, δ-цепей → ↑ HbF и ↑ HbA2:
    - HbF защищает младенцев в возрасте до 6 месяцев, после чего выработка HbF снижается и появляются симптомы анемии.
  - Альфа-талассемия промежуточная (HbH болезнь) и альфа-талассемия большая (болезнь Барта): дефектный синтез α-глобиновых цепей → α-цепи → нарушение спаривания α-цепей с β-цепями и γ-цепями → свободные β-, γ-цепи → ↑ HbH, ↑ Hb-Барта.
  - При малых и минимальных формах продукция поражённой цепи снижается, но её вырабатывается достаточно, чтобы предотвратить тяжёлую анемию.
- Повышенный гемолиз: одна из цепей (α- или β-) редуцируется → компенсаторное перепроизводство других цепей → избыток глобиновых цепей выпадает в осадок и образует включения внутри эритроцитов → нестабильность эритроцитов при гемолизе.
- Анемия → ↑ эритропоэтина → гиперплазия костного мозга и деформации скелета.

Клинические признаки

Бета-талассемия

- Основной вариант:
  - тяжёлая гемолитическая анемия, которая часто требует переливания → вторичная перегрузка железом из-за гемолиза, переливания или того и другого вместе → вторичный гемохроматоз;
  - гепатоспленомегалия;
  - замедление роста;

- скелетные деформации (высокий лоб, выступающие скуловые кости и челюсть);
- транзиторный апластический криз (вторичный по отношению к инфекции парвовирусом B19).

- Серповидно-клеточная бета-талассемия:
  - особенности серповидно-клеточной болезни;
  - тяжесть зависит от количества синтеза β-глобина.

Альфа-талассемия

- Бессимптомное носительство.
- Лёгкая гемолитическая анемия с нормальными эритроцитами и RDW.
- Болезнь гемоглобина H:
  - желтуха и анемия при рождении;
  - хроническая гемолитическая анемия, которая может потребовать переливания крови → вторичная перегрузка железом из-за гемолиза, переливаний крови или обеих причин → вторичный гемохроматоз;
  - гепатоспленомегалия;
  - скелетные деформации (реже);
  - по сравнению с бета-талассемией симптомы у взрослых обычно менее выражены.
- Синдром водянки плода на фоне гемоглобина Барта (наиболее тяжёлый вариант альфа-талассемии):
  - внутриутробный асцит и водянка, тяжёлая гепатоспленомегалия, а также часто сердечные и скелетные аномалии;
  - несовместимые с жизнью (смерть в утробе матери или вскоре после рождения).

Талассемия чаще диагностируется у пациентов со следующими заболеваниями:

- демографические факторы:
  - семейный анамнез талассемии;
  - азиатское, африканское или средиземноморское происхождение;
- случайные диагностические находки:
  - микроцитарная гипохромная анемия не объясняется другими причинами или не реагирует на дополнительное железо;
  - антенатальное УЗИ, показывающее гидропсию плода;
  - обнаружение аномальных цепей гемоглобина при скрининге новорождённых.
- ОАК:
  - характерное обнаружение — микроцитарная гипохромная анемия (MCV < 80, MCH < 27) присутствует независимо от уровня Hb;
  - уровни Hb — переменные в зависимости от подтипа;

- другие показатели эритроцитов:
  - нормальная RDW;
  - более высокое количество эритроцитов, чем при ЖДА.

• Оценка гемолиза — неиммунно опосредованная гемолитическая анемия:
- тест Кумбса — отрицательный;
- ↓ гаптоглобина, ↑ ЛДГ, ↑ ретикулоцитов;
- биохимия печени — гипербилирубинемия (непрямая);
- исследования железа (особенно ферритина) — нормальный уровень.

• Результаты мазка периферической крови включают:
- включения гемоглобина H;
- мишеневидные клетки;
- дакриоциты;
- анизопойкилоцитоз;
- эритробласты.

Показатели ОАК могут помочь дифференцировать малую талассемию от железодефицитной анемии. ЖДА часто ассоциируется с высоким показателем RDW, низким количеством эритроцитов и низким MCV, как правило, возникающими при Hb < 100 г/л

При талассемии микроцитоз всегда присутствует независимо от уровня Hb, показатель RDW обычно нормален и по сравнению с ЖДА количество RBC выше, а MCV — ниже

Низкий уровень ферритина указывает на железодефицитную анемию, и пациенты должны получать препараты железа. Заподозрите талассемию, если через три месяца не будет значимого ответа

Подтверждающие диагностические исследования

• Обнаружение вариантов гемоглобина:
- Hb-электрофорез (качественный анализ);
- автоматизированная ВЭЖХ (качественный и количественный анализ);
- результаты (различаются в зависимости от подтипа):
  - гемоглобин A (и подтипы) — значения гемоглобина A2 помогают определить диагноз (отличить α- от β-талассемии);
  - гемоглобин F — может быть повышен у некоторых детей и взрослых с талассемией.

- Генетические исследования (основанные на полимеразно-цепной реакции — ПЦР): определение специфического диагноза и мутаций.
- Аспирация костного мозга (обычно не показана):
  - обычно выполняется для исключения других гематологических состояний;
  - результаты при талассемии неспецифичны (реактивная гиперплазия).

Следует подозревать малую бета-талассемию, если HbA2 > 3,5 %

- Рентгенография черепа (в двух проекциях):
  - высокий лоб;
  - выдающиеся скуловые кости и верхняя челюсть;
  - признак «волосы на голове».
- Рентгенография органов грудной клетки:
  - средостенные или лёгочные массы;
  - субпериостальное расширение рёбер («ребро внутри ребра»).
- МРТ позвоночника — полезна для оценки массового поражения из-за экстрамедуллярных кроветворных очагов.

Тактика ведения

- Все пациенты:
  - обучение пациентов и генетическое консультирование;
  - скрининговые тесты для родственников.
- Малая талассемия:
  - обычно никакого вмешательства не требуется;
  - эпизодическое добавление фолиевой кислоты может быть показано (во время беременности, при острых инфекциях).
- Талассемия большая и промежуточная:
  - трансфузионная терапия (эритроцитарная масса);
  - наблюдение и лечение осложнений:
    - болезни, связанные с перегрузкой железа, — хелатирующие агенты;
    - другие осложнения: камни в желчном пузыре, аспления, экстрамедуллярные кроветворные псевдоопухоли.
- Другие методы лечения:
  - спленэктомия;
  - потенциальное лечение:
    - трансплантация стволовых клеток — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК);
    - генная терапия.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. 63-летняя женщина обратилась к врачу с жалобами на прогрессирующую общую утомляемость и непреднамеренное похудение на 6,8 кг в течение двух последних месяцев. Также она пожаловалась на появившееся пристрастие к геофагии (пациентка начала употреблять в пищу землю и глину). В анамнезе у женщины остеоартрит коленных суставов, по поводу которого она принимает парацетамол. Объективно: пульс 116 ударов в минуту, артериальное давление — 125/84 мм рт. ст. При осмотре ротовой полости были обнаружены дефекты зубной эмали. Каких результатов обследования можно ожидать у данной пациентки?

1) Положительная гваяковая проба кала
2) Повышенная концентрация ТТГ в сыворотке крови
3) Повышенная концентрация свинца в сыворотке
4) Снижение количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов
5) Положительный тест Шиллинга

2. На приёме у врача 18-летний пациент предъявляет жалобы на постоянную усталость в течение нескольких недель. Родители сообщили, что у их сына снизилась успеваемость в колледже, а также он прекратил заниматься спортом из-за упадка сил. Бóльшую часть времени он проводит за компьютером. Основной его рацион составляют хлопья с молоком. В анамнезе у него отсутствуют какие-либо заболевания. У его матери тиреоидит Хашимото, а у отца — серьёзное депрессивное расстройство. Пациент отрицает курение и употребление алкоголя. Объективно: показатели витальных функций в пределах нормы. При осмотре выявлены бледность конъюнктив, трещины и воспаление в уголках рта, деформация ногтевых пластин. Дальнейший осмотр отклонений от нормы не выявил. Лабораторные данные: гемоглобин — 115 г/л, средний корпускулярный объём эритроцита (MCV) — 76 фл, тромбоциты — 290×10^9/л, распределение эритроцитов по объёму (RDW) — 18%, лейкоциты — 7×10^9/л. Что из перечисленного является наиболее подходящим для первого этапа лечения?

1) Переливание крови
2) Флуоксетин
3) Витамин B_{12}
4) Пероральные препараты железа
5) L-тироксин

3. Женщина, 42 года, обратилась к терапевту из-за прогрессирующей дисфагии в течение 4 недель. Пациентка сообщает, что испытывает затруднения при глотании твёрдой пищи, ей кажется, что еда застревает у неё

в горле, из-за чего ей приходится обильно запивать её водой. Также она отметила, что за последние 3 месяца стала быстро утомляться, а повседневные нагрузки вызывают у неё одышку. Данные объективного осмотра: ЧСС — 104 удара в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) — 19 в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст., бледность конъюнктив, ангулярный стоматит, ложкообразная деформация и ломкость ногтевых пластин. При аускультации сердца выслушивается систолический шум 1/6 степени. Эзофагогастродуоденоскопия выявила тонкие мембраны, растущие поперёк просвета пищевода, в верхней трети пищевода. Что из перечисленного будет выявлено при дальнейшем обследовании пациентки?

1) Изменённое обоняние
2) Извращение вкусовых пристрастий
3) Выпадение волос
4) Нарушение вибрационной чувствительности нижних конечностей
5) Эозинофильная инфильтрация пищевода

4. На приёме у терапевта 18-летняя девушка. Она предъявляет жалобы на постоянную усталость в течение 4 месяцев. Из анамнеза известно, что она не похудела, 4 недели назад перенесла инфекционный мононуклеоз. Менструации регулярные, длятся 5 дней, цикл 28 дней. Последняя менструация была 3 недели назад. У её матери тиреоидит Хашимото. При физикальном обследовании выявлены: ангулярный стоматит, бледность конъюнктив и ломкость ногтевых пластин. Дальнейший осмотр патологических изменений не выявил.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	103 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов	74 фл
Количество тромбоцитов	280×10^9/л
Количество лейкоцитов	6×10^9/л

Какое исследование является наиболее тактически обоснованным?

1) Прямая проба Кумбса
2) Измерение уровня ТТГ
3) Определение уровня ферритина
4) Мазок периферической крови
5) Определение уровня витамина B_{12}

5. К участковому терапевту обратилась 73-летняя женщина. Её беспокоят прогрессирующая усталость, выпадение волос, боли в животе на протяжении 4 месяцев. А 3 недели назад у неё появились одышка и дисфагия.

Из анамнеза известно, что пациентка имеет гипертоническую болезнь, сахарный диабет 2-го типа и остеоартрит. Из лекарств она принимает пропранолол, метформин, ацетаминофен и напроксен. Данные объективного осмотра: ЧСС — 86 ударов в минуту, АД — 124/82 мм рт. ст., очаговая алопеция, бледность конъюнктив. Живот мягкий, слегка болезненный при пальпации во всех отделах. Дальнейший осмотр патологии не выявил.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	92 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов	72 фл
Количество тромбоцитов	410×10^9/л
Количество лейкоцитов	$7{,}4 \times 10^9$/л

Анализ кала на скрытую кровь положительный. Какого результата дальнейших лабораторных исследований можно ожидать у данной пациентки?

1) Повышенный ферритин сыворотки крови
2) Уменьшение ширины распределения эритроцитов
3) Увеличение количества ретикулоцитов
4) Снижение насыщения трансферрина
5) Снижение общей железосвязывающей способности сыворотки крови

6. 31-летняя женщина пришла на приём к терапевту с жалобами на постоянную усталость и головокружение на протяжении нескольких месяцев, усиливающиеся после каждой менструации. Она сообщает, что у неё очень обильные менструации, но каких-либо болевых ощущений или подъёма температуры она не отмечает. Физикальный осмотр патологии не выявил.

Лабораторные показатели:

β-хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	< 3,0 МЕ/л
Гемоглобин	110 г/л
Гематокрит	34 %

Какого изменения лабораторных показателей также можно ожидать у данной пациентки?

1) Анизоцитоз в мазке периферической крови
2) Снижение уровня апоферритина в сыворотке крови
3) Увеличение средней корпускулярной концентрации гемоглобина
4) Повышенный уровень метилмалоновой кислоты в моче
5) Увеличение количества ретикулоцитов

7. 75-летний мужчина предъявляет жалобы на общую слабость, постоянную усталость и одышку при физических нагрузках в течение послед-

них 6 месяцев. Мужчина ведёт активный образ жизни, но из-за усталости и одышки он был вынужден отказаться от занятий спортом. Пациент утверждает, что каких-либо проблем со сном и изменений эмоционального состояния у него нет. Объективно: температура тела — 36,7 °С, ЧСС — 110 в минуту, ЧДД — 18 в минуту, бледность конъюнктив, ломкость ногтевых пластин и сглаженность сосочков языка. Уровень ферритина в сыворотке крови — 5 нг/мл. Какое назначение является наиболее обоснованным для данного пациента?

1) Проведение колоноскопии
2) Назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина
3) Назначение пищевых добавок с железом
4) Назначение дефероксамина
5) Проведение флеботомии

8. 70-летняя женщина доставлена в приёмное отделение хирургического стационара с подозрением на кишечное кровотечение. Она утверждает, что у неё был чёрный дёгтеобразный стул, но в нём также были видны полосы красной крови. Болей в животе и непреднамеренного похудения у неё не было. Известно, что у пациентки гепатит С. Гваяковая проба кала на скрытую кровь положительная. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (рисунок 7) были выявлены кровоизлияния на слизистой оболочке антрального отдела желудка.

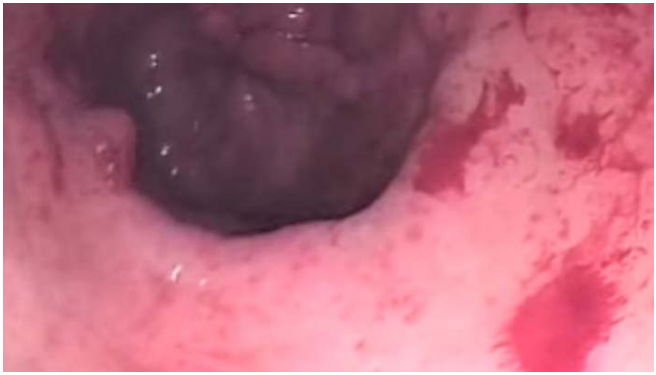

Рисунок 7. Изображение к задаче 8
(из собственных наблюдений)

Что из следующего является наиболее вероятным диагнозом?

1) Болезнь Менетрие
2) Болезнь Дьелафуа
3) Эктазия сосудов антрального отдела желудка

4) Язвенная болезнь желудка
5) Рак желудка

9. Повторнобеременная 35-летняя женщина приходит на плановый осмотр к терапевту на 25-й неделе беременности. Она утверждает, что последние 2 недели чувствует постоянную общую слабость и усталость. Со времени последнего визита она прибавила в весе 2,9 кг. При физикальном осмотре обращают на себя внимание бледность и сухость кожных покровов.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	95 г/л	АЛТ	15 Ед/л
Гематокрит	28 %	АСТ	19 Ед/л
Na^+	140 ммоль/л	Мочевина	2,3 ммоль/л
K^+	4,5 ммоль/л	Креатинин	80 мкмоль/л
Cl^-	98 ммоль/л	ТТГ	2,4 мкЕд/мл

На основании полученных данных пациентке был назначен препарат для этиотропного лечения выявленной патологии. Какой побочный эффект от этого препарата наблюдается наиболее часто?

1) Запор
2) Гепатотоксичность
3) Гипорефлексия
4) Сердцебиение
5) Рефлекторная тахикардия

10. Больной 65 лет поступил в больницу с сильной болью в животе и подозрением на перфорацию язвы желудка, поэтому ему начали внутривенное введение ингибитора протонной помпы омепразола. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявляет язву желудка, которую лечат эндоскопически. Пациент после процедуры стабилен, уровень гемоглобина 95 г/л. Через несколько дней пациента выписывают с пероральным назначением омепразола. Через три месяца он поступает в больницу повторно и жалуется на усталость. Общий анализ крови: гемоглобин — 107 г/л, MCV — 62 фл, RDW — 17 %. Он отрицает боль в животе и наличие мелены. В чём причина анемии?

1) Дефицит железа из-за чрезмерного использования ИПП
2) Дефицит железа, поскольку не проводилась эрадикация *H. pylori*
3) Дефицит витамина B_{12}
4) Дефицит фолиевой кислоты
5) Дефицит витамина С

3. МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

3.1. B_{12}-дефицитная анемия

Витамин B_{12} (кобаламин) играет важную роль в ферментативных реакциях, ответственных за образование эритроцитов и правильную миелинизацию нервной системы. Дефицит витамина B_{12} может привести к мегалобластной анемии и широкому спектру неврологических нарушений. Дефицит может быть вызван мальабсорбцией, недоеданием или повышенным потреблением. Наиболее частой первопричиной дефицита витамина B_{12} является злокачественная (пернициозная) анемия — аутоиммунное заболевание, характеризующееся отсутствием внутреннего фактора Кастла. Внутренний фактор Кастла — это белок, который имеет решающее значение для всасывания витамина B_{12}.

Пациенты имеют признаки анемии (утомляемость) и/или неврологические проявления, такие как парестезии, спастичность, атаксия и нейропсихиатрические расстройства. После обнаружения низких уровней витамина B_{12} в сыворотке диагностический подход заключается в выявлении основной причины. При тестировании пациентов с подозрением на дефицит витамина B_{12} важно помнить, что дефицит фолиевой кислоты также вызывает мегалобластную анемию. Однако только дефицит витамина B_{12} может сопровождаться невропатией (фуникулярный миелоз) и сочетаться с повышенным уровнем метилмалоновой кислоты. Лечение состоит в назначении витамина B_{12} парентерально или перорально; в зависимости от первопричины может потребоваться длительное лечение.

Этиология

1. Мальабсорбция.

- ↓ *внутреннего фактора Кастла (ВФ):*
  - атрофический гастрит:
  - *аутоиммунный атрофический гастрит* — наиболее распространённая причина дефицита витамина B_{12};
  - инфекция *H. pylori*;
  - гастрэктомия.

- *Снижение поглощения ВФ-витамин-B_{12} комплекса в терминальной подвздошной кишке:*
  - связанное с приёмом алкоголя;
  - болезнь Крона, целиакия;
  - недостаточность поджелудочной железы;
  - хирургическая резекция подвздошной кишки.

2. Недоедание.

• Строгие веганские диеты: возникает только после 3–5 лет строгой диеты, исключающей все продукты животного происхождения (в отличие от дефицита фолиевой кислоты, который возникает в течение нескольких месяцев при недостаточном потреблении).

• Нервная анорексия.

3. Повышенное потребление: во время беременности, кормления грудью, при глистной инвазии (Diphyllobothrium latum), лейкемии.

Патогенез

• **В физиологических условиях:** витамин B_{12} является водорастворимым кофактором для ферментативных реакций синтеза ДНК (через метионинсинтазу) и метаболизма жирных кислот с нечётной цепью (через метилмалонил-КоА-мутазу). Дефицит витамина B_{12} приводит к дисфункции этих ферментов.

• **Дисфункция метионинсинтазы** (обычно превращает гомоцистеин в метионин, тем самым деметилируя N5-метил-тетрагидрофолат в тетрагидрофолат):

- ↓тетрагидрофолата (ТГФ; кофакторы в синтезе пуринов) → ↓ **синтеза ДНК** → нарушение кроветворения, **мегалобласты** → мегалобластные предшественники подвергаются апоптозу или фагоцитируются макрофагами → панцитопения;
- ↓ метионина → **нейропатия**;
- ↑ гомоцистеина → повреждение эндотелия → предрасполагает к сердечно-сосудистым заболеваниям.

• **Дисфункция метилмалонил-КоА-мутазы:**

- метилмалонил-КоА не может быть преобразован в сукцинил-КоА → накопление малонил-КоА и его предшественника пропионил-КоА, а также связанных с ними жирных кислот с нечётной цепью, которые не могут быть полностью метаболизированы;
- пропионил-КоА заменяет ацетил-КоА в мембранах нейронов → демиелинизация → неврологические проявления.

Злокачественная (пернициозная) анемия

• Тип дефицита B_{12}, вызванный появлением аутоантител против внутреннего фактора и/или париетальных клеток желудка (реакция гиперчувствительности II типа).

- **Антитела к париетальным клеткам:**
  - ↓ синтеза внутреннего фактора → ↓ всасывания витамина B_{12} в терминальном отделе подвздошной кишки;
  - ↓ продукции соляной кислоты, атрофический гастрит.

- **Антитела против ВФ:** связывают внутренний фактор и блокируют сайт связывания витамина B_{12}.

• Связана с другими аутоиммунными заболеваниями (гипотиреоз, витилиго).

• Повышает риск развития рака желудка.

Клинические признаки

• Признаки анемии (утомляемость, бледность).

• Лёгкая желтуха, желтушность склер.

• Неврологические нарушения, как правило, симметричные.

- Периферическая невропатия: покалывание, онемение, холод (особенно в нижних конечностях).
- **Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга:** симметричная демиелинизация, дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга.

Проявляется следующими симптомами:

- парестезии, нарушение проприоцепции, потеря вибрационной чувствительности, тактильной чувствительности;
- патологические рефлексы в сочетании с вялыми парезами;
- нарушения походки — сенситивная атаксия;
- **психоневрологические заболевания** (обратимая деменция, депрессия, паранойя);
- ухудшение зрения;
- вегетативная дисфункция — импотенция и недержание мочи.

• Глоссит.

Диагностика

Гематологические изменения.

• Признаки мегалобластной анемии:

- ↓ Hb;
- ↑ MCV (макроцитарная), ↑ MCH (гиперхромная);
- гиперсегментированные нейтрофилы, может быть нейтропения;
- ↓ ретикулоцитов.

• Часто тромбоцитопения и лейкопения (возможна панцитопения).

Если уровень витамина B_{12} в сыворотке снижается, для определения основной причины проводят

• тест на аутоантитела:

- антитела против ВФ;
- антитела к париетальным клеткам.

Если аутоантитела отрицательны:

- *тест Шиллинга* — тест для определения причины дефицита B_{12};

- состоит из четырёх этапов, которые оценивают нарушения всасывания витамина B_{12};
- пациенты принимают витамин B_{12} с радиоактивной меткой, а затем производится измерение его экскреции с мочой;
- выведение с мочой 8–40 % (варьирует в зависимости от лаборатории) радиоактивного витамина B_{12} в течение 24 часов считается нормальным;
- почти не используется в клинической практике;
- гастроскопия;
- тест на абсорбцию D-ксилозы (анализ для проверки эффективности всасывания в тонком кишечнике).

Если уровень витамина B_{12} в сыворотке нормальный:

• определение *голотранскобаламина* сыворотки (активный B_{12});

• уровень *гомоцистеина* — повышен при дефиците витамина B_{12} и при дефиците фолиевой кислоты;

• содержание *метилмалоновой кислоты* (ММК), чтобы исключить дефицит фолиевой кислоты (показатель ММК нормальный при дефиците фолиевой кислоты и повышен при дефиците витамина B_{12}).

Другие лабораторные исследования

• *Проведение биохимического анализа крови:* определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина, ферритина, сывороточного железа, ОЖСС, трансферрина, НТЖ.

Проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма)

• Повышенная клеточность костного мозга и обилие мегалобластов, наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, гиперсегментация ядер нейтрофилов.

Обследование пациентов по показаниям

• На *сифилис*, *ВИЧ* и *вирусные гепатиты* для диагностики сопутствующей патологии.

Инструментальные исследования

• *Эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия.*

• *Рентгенография или КТ органов грудной клетки.*

• *УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы.*

• *ЭКГ.*

Дифференциальный диагноз

Другие причины макроцитарной анемии:

• дефицит фолиевой кислоты;

- миелодиспластический синдром:
  - ОАК может показать макроцитарную (но не мегалобластную) анемию;
  - у большинства пациентов наблюдаются другие сопутствующие гематологические изменения (нейтропения).

Начало лечения фолиевой кислотой до исключения дефицита витамина B_{12} может скорректировать анемию, но может усугубить невропатию!

Другие причины невропатии

- Болезнь Шарко — Мари — Тута.
- Рассеянный склероз.
- Атаксия Фридрейха.
- Инфекционные заболевания (сифилис / спинная сухотка, ВИЧ-миелопатия, миелит, вызванный вирусом герпеса).
- Другие дефициты (дефицит меди, витамина Е).
- Новообразования (астроцитома, эпендимома).

Примеры формулировки диагноза

Хронический аутоиммунный атрофический гастрит [атрофия (++), дисплазия (–)]. B_{12}-дефицитная анемия тяжёлой степени.

B_{12}-дефицитная анемия, тяжёлое течение. Состояние после тотальной гастрэктомии по поводу рака желудка (аденокарцинома).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D51.0 Витамин-B_{12}-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора

D51.1 Витамин-B_{12}-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина B_{12} с протеинурией

D51.2 Дефицит транскобаламина II

D51.3 Другие витамин-B_{12}-дефицитные анемии, связанные с питанием

D51.8 Другие витамин-B_{12}-дефицитные анемии

D51.9 Витамин-B_{12}-дефицитная анемия неуточнённая

Лечение

Парентеральное введение витамина B_{12}

Всем пациентам с установленным диагнозом «B_{12}-дефицитная анемия» проводится терапия парентеральными лекарственными препаратами витамина B_{12} — цианокобаламином (витамин B_{12}) в дозе 200–400 мкг в сутки в/в или в/м, 2–4 недели.

Длительность терапии определяется тяжестью B_{12}-дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином продолжается ещё 10–14 дней с целью создания «запасов» витамина B_{12} в печени.

Если причинная терапия невозможна, может потребоваться пожизненное внутримышечное введение.

Критерии эффективности:

- признаки улучшения состояния пациента в виде уменьшения анемических симптомов появляются после первых 3–5 инъекций цианокобаламина;
- повышение уровня гемоглобина достигается через 7–10 дней;
- восстановление других гематологических показателей — через 3–5 недель;
- адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя ЛДГ, развитию ретикулоцитарного криза на 5–7-й дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза;
- после начала терапии стремительно снижаются средний объём и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, а фракция незрелых ретикулоцитов резко повышается, отражая эффективность терапии;
- по окончании курса лечения витамином B_{12} клинический анализ крови с учётом ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов необходимо контролировать каждые 3–4 месяца.

Оксигенотерапия и заместительные трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови (1–2 дозы) — по индивидуальным показаниям.

3.2. **Фолиеводефицитная анемия**

Фолиевая кислота (витамин B_9) является важным коферментом. Источники включают в себя естественно богатые фолиевой кислотой продукты, такие как листовые зелёные овощи, фрукты и печень, а также добавки и обогащённые (фортифицированные) продукты.

Недоедание и употребление алкоголя являются наиболее частыми причинами дефицита. Дефицит фолиевой кислоты вызывает нарушение синтеза ДНК, что приводит к мегалобластной анемии. Клиническая картина анемии аналогична таковой при дефиците витамина B_{12}, но обычно нет неврологических проявлений.

Диагноз классически ставится на основании лабораторных данных, таких как макроцитоз, гипергомоцистеинемия и нормальный уровень метилмалоновой кислоты. Терапия состоит из назначения пероральных препаратов.

Физиология

• Фолиевая кислота — кофермент в реакциях метилирования и одноуглеродного переноса (синтез ДНК и метаболизм аминокислот).

• Активная форма — тетрагидрофолат (ТГФ), получается после взаимодействия фолиевой кислоты с дигидрофолатредуктазой.

Источники:

- листовые зелёные овощи, фрукты и печень;
- обогащённые продукты (хлеб, мука и крупы):
  - всасывание — в тощей кишке.

Этиология. Дефицит — самый распространённый гиповитаминоз среди беременных, новорождённых и детей раннего возраста.

1. Недоедание.

• Недостаточное потребление, неправильное питание (диеты).

• Хроническое употребление алкоголя.

2. Мальабсорбция.

• Заболевание тонкой кишки (воспалительное заболевание кишечника, целиакия, тропическая спру).

• Хирургическая резекция тонкой кишки.

3. Повышенная потребность.

• Беременность / период лактации.

• Тяжёлая гемолитическая анемия.

4. Действие лекарственных препаратов.

• Метотрексат.

• Противоэпилептические препараты (фенитоин).

• Сульфаниламиды.

• Триметоприм.

Патогенез. Снижение уровня фолиевой кислоты приводит к снижению уровня тетрагидрофолата. В конечном итоге это приводит к следующим эффектам:

• ↓ синтеза ДНК → мегалобластный эритропоэз → мегалобластная анемия (и ↓ в других клеточных линиях);

• ↓ метионина и ↑ гомоцистеина → повреждение эндотелия → ↑ риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболий;

• во время внутриутробного развития — нарушение синтеза нуклеотидов → дефекты нервной трубки;

• аберрантное метилирование ДНК → ↑ риска онкологических заболеваний.

Клинические признаки

• Признаки анемии (утомляемость, бледность).

- Глоссит.
- Пороки развития плода (spina bifida, анэнцефалия).

Дефицит фолиевой кислоты не сопровождается неврологическими симптомами

Диагностика

- Макроцитарная, мегалобластная анемия — ↑ MCV (> 100 мкм^3).
- ↑ гомоцистеина.
- Метилмалоновая кислота (ММК) в норме (в отличие от дефицита витамина B_{12}, когда ММК ↑).
- Гиперсегментированные полиморфно-ядерные нейтрофилы.
- Уровень фолиевой кислоты в сыворотке — недостоверный критерий.
- Уровень фолатов в эритроцитах — достоверный критерий.

Лечение

- Пероральный приём фолиевой кислоты в течение четырёх месяцев или до гематологической нормализации.
- Консультации по питанию для увеличения потребления фолиевой кислоты.

Из-за риска дефектов нервной трубки женщинам, планирующим беременность, рекомендуется начинать приём фолиевой кислоты до зачатия. Согласно рекомендациям ВОЗ, с начала попыток зачатия и до 12 недель беременности женщины должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в день; кроме того, есть данные, что профилактическая концентрация фолиевой кислоты в крови может быть достигнута за 4 недели при дотации 800 мкг в сутки

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Мужчина 65 лет поступил в клинику после недавнего обморока. Он учитель средней школы на пенсии, во время похода по магазинам у него началось головокружение, случилась потеря сознания. Пациент заявляет, что это был первый эпизод обморока, но головокружение у него в течение нескольких месяцев. Он также заявляет, что в последнее время чувствует себя усталым и избегает активного отдыха. Также он жалуется на неприятное жжение во рту в течение последних 3 месяцев. При осмотре наблюдается бледность конъюнктивы и потеря сосочков на языке. Остальная

часть его физического осмотра ничем не примечательна. Его обычные исследования показывают гемоглобин 80 г/л со средним корпускулярным объёмом (MCV) 121 фл. В плазме повышенный уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. На аутоиммунной панели — положительные антитела против париетальных клеток. Каков механизм развития анемии у данного пациента?

1) Нарушение синтеза ДНК
2) Повышенный внутрисосудистый гемолиз
3) Увеличение секвестрации селезёнки
4) Истощение предшественников эритроцитов
5) Нарушение синтеза РНК

2. 24-летняя первородящая женщина на сроке беременности 12 недель впервые приходит к врачу в женскую консультацию. За последние два месяца отмечала нарастание общей слабости и одышки без связи с физической нагрузкой. В течение последнего месяца у неё также было ощущение покалывания в пальцах ног. Она придерживается строгой веганской диеты с 13 лет. Температура тела — 37,0 °C, частота сердечных сокращений — 111 ударов в минуту, артериальное давление — 112/72 мм рт. ст. Осмотр выявил бледность конъюнктив и лакированный язык. Мышечный тонус и сила в норме. Глубокие сухожильные рефлексы 2+ с обеих сторон. Снижена вибрационная и проприоцептивная чувствительность. Когда её просят встать, вытянуть руки перед собой и закрыть глаза, она теряет равновесие и делает шаг назад. Что из перечисленного, скорее всего, могло предотвратить развитие данного состояния у этой пациентки?

1) Препараты железа
2) Препараты кальция
3) Препараты витамина B_{12}
4) Препараты левотироксина
5) Препараты фолиевой кислоты

3. 44-летняя женщина доставлена в приёмное отделение бригадой скорой медицинской помощи, которая привезла её после того, как её нашли идущей по шоссе. Параллельно в больницу приехал её родной брат. Он говорит, что у женщины язвенная болезнь и гипертоническая болезнь. Также она отметила, что выпивает около полбутылки водки в день. Принимает омепразол и эналаприл, хотя её брат не уверен, принимает ли она их регулярно. Температура тела — 37,1 °C, пульс — 90 ударов в минуту, дыхание — 16 в минуту, артериальное давление — 135/90 мм рт. ст. При обследовании психического статуса не ориентируется на человека, место или время. Неврологическое обследование показывает горизонтальный нистагм. Походка нарушена, небольшими шагами. Концентрация гемоглобина — 90 г/л. Кон-

центрация гомоцистеина в сыворотке повышена, а концентрация метилмалоновой кислоты находится в пределах нормы. Мазок периферической крови показывает гиперсегментированные нейтрофилы. Что из следующего является наиболее вероятной причиной анемии у этой пациентки?

1) Дефицит фолиевой кислоты
2) Дефицит витамина Е
3) Дефицит железа
4) Дефицит витамина B_6
5) Дефицит витамина B_{12}

4. 35-летняя женщина с тиреоидитом Хашимото в анамнезе проходит обследование в связи с анемией. В течение последних шести месяцев она жаловалась на прогрессирующую утомляемость и одышку. Также она жалуется на дискомфорт в эпигастрии, который наблюдался последние пять лет. В настоящее время принимает левотироксин. При осмотре отмечается бледность кожных покровов и красный язык. В остальном её осмотр ничем не примечателен. В общем анализе крови выявляется макроцитарная анемия с гемоглобином 70 г/л, в мазке периферической крови обнаружены гиперсегментированные нейтрофилы. Серологический анализ показывает наличие антител к париетальным клеткам. Выполняется эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта и берётся биопсия. Какие изменения возможно обнаружить по данным биопсии?

1) Атрофия ворсинок двенадцатиперстной кишки
2) Метаплазия пищевода
3) Дисплазия желёз желудка
4) Атрофический гастрит тела желудка
5) Кишечная метаплазия

5. 35-летняя женщина с гипотиреозом и сахарным диабетом 1-го типа в анамнезе жалуется на покалывание и онемение в нижних конечностях, которые начались три месяца назад. Ещё она жалуется на утомляемость и запоры. Раньше она занималась спортом пять дней в неделю, но недавно перестала заниматься из-за усталости и онемения нижних конечностей. Принимает левотироксин и инсулин гларгин перед сном и инсулин лизпро перед едой. Отрицает головные боли, нарушения менструального цикла, визуальные изменения и боли в спине. У её матери гипотиреоз и аутоиммунный панкреатит. При осмотре — снижение вибрации и проприоцепции в нижних конечностях. Рефлекс голеностопного сустава отсутствует. Боль и температурные ощущения в нижних конечностях сохранены. Признак Ромберга положительный. Лабораторные исследования выявляют гемоглобин 78 г/дл, гематокрит — 23%, количество лейкоцитов — 3700/мм^3, тромбоцитов — 280 000 мм^3, Т4 — 8 мкг/дл (норма) и тиреотропный гормон —

2,7 мкМЕ/мл (норма). Ей начато соответствующее лечение. Что из следующего важно контролировать в течение первых нескольких дней лечения этой пациентки?

1) Количество тромбоцитов
2) Количество лейкоцитов
3) Уровень калия в сыворотке крови
4) Уровень тиреотропного гормона
5) Уровень гемоглобина

6. 42-летняя женщина обратилась к врачу по поводу постоянного чувства усталости и снижения концентрации внимания на протяжении последних двух месяцев. В анамнезе у неё гипертоническая болезнь и болезнь Крона с 20 лет. В прошлом году она неоднократно госпитализировалась по поводу обострений болезни Крона и образования стриктур на её фоне. В этом году значительных обострений не было. Пациентка принимает месалазин, гидрохлортиазид и бисопролол. Объективно: температура тела — 37,2 °C, ЧСС — 72 удара в минуту, АД — 140/90 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, конъюнктивы бледные. Ректальное исследование без особенностей.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	94 г/л	СОЭ	42 мм/ч
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	112 фл	Сывороточный ферритин	88 нг/мл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	37,2 пг	Сывороточное железо	21 мкмоль/л
Лейкоциты	$8{,}7 \times 10^9$/л	Тиреотропный гормон (ТТГ)	3,2 мкЕд/мл
Тромбоциты	150×10^9/л	Тироксин свободный	7 пмоль/л

Какой симптом может быть выявлен при дальнейшем обследовании пациентки?

1) Дёгтеобразный стул
2) Снижение остроты зрения
3) Патологическая прибавка массы тела
4) Потемнение мочи
5) Снижение вибрационной чувствительности

7. Мужчина, 47 лет, обратился к врачу из-за нарастания общей утомляемости на протяжении последних 4 месяцев. Он также сообщил о снижении концентрации внимания. Употребление алкоголя отрицает, выкуривает по пачке сигарет в день в течение 20 лет. Объективно: показатели витальных функций в пределах нормы, кожные покровы и видимые слизистые

бледные. Неврологическое обследование выявило снижение болевой и тактильной чувствительности пальцев обеих ног.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	82 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	108 фл
Лейкоциты	$4{,}5 \times 10^9$/л
Тиреотропный гормон (ТТГ)	2,6 мкЕд/мл
Сывороточное железо	14 мкмоль/л
Витамин B_{12} в сыворотке	51 нг/л (N = 170–900 нг/л)
Фолиевая кислота в сыворотке	13 нг/л (N = 2–20 нг/л)

Пациенту введена пероральная доза витамина B_{12}, меченного радиоактивным изотопом, с последующей внутримышечной инъекцией витамина B_{12} без радиоактивной метки. После чего осуществлён анализ суточной мочи, который показал неизменённый уровень выделенного цианокобаламина. После этого процедуру повторили, но к препаратам добавили пероральный внутренний фактор Кастла. После чего опять исследовали суточную экскрецию цианокобаламина с мочой, она повысилась. Какая патология может быть ассоциирована с такими изменениями?

1) Сахарный диабет 2-го типа
2) Колоректальный рак
3) Рак желудка
4) Целиакия
5) Тиреоидит де Кервена

8. 37-летний мужчина с болезнью Крона госпитализирован в больницу из-за острой кишечной непроходимости. Эндоскопическое исследование выявило стриктуру в дистальном отделе подвздошной кишки. Была предпринята попытка эндоскопической баллонной дилатации подвздошной кишки, но без результата, поэтому часть кишечника была резецирована. Через 3 года пациент явился на контрольный осмотр. Никаких лекарств он не принимает. Какие симптомы могут быть выявлены у пациента при дальнейшем обследовании?

1) Слабость мышц и атаксия
2) Гиперрефлексия и тетания
3) Отёк и кровоточивость дёсен
4) Бледность кожных покровов и койлонихии
5) Сухость кожных покровов и кератомаляция

9. 35-летняя женщина приходит к врачу с жалобами на припухлость и боли в левой ноге в течение одного дня. Два дня назад она вернулась из командировки длительным авиарейсом. В анамнезе — злоупотребление алкоголем, табакокурение по полпачки сигарет в день на протяжении 15 лет и приём комбинированной гормональной контрацепции на протяжении двух лет. При физикальном осмотре левая голень болезненная, опухшая и тёплая. Исследования сыворотки показывают пониженную концентрацию фолиевой кислоты и витамина B_{12}. Какой из следующих результатов, скорее всего, покажет дальнейший анализ сыворотки этой пациентки?

1) Повышенная концентрация пиридоксина
2) Пониженная концентрация витамина C
3) Повышенная концентрация гипергомоцистеина
4) Пониженная активность протеина C
5) Повышенная концентрация тиамина

10. К врачу обратилась женщина 65 лет с частыми падениями. Она жалуется, что в последнее время неустойчиво стоит на ногах и недавно упала в тускло освещённом переулке. В анамнезе — тиреоидит Хашимото, принимает левотироксин 75 мкг в сутки. В последнее время чувствует себя разбитой, и за последние 6 месяцев у неё было несколько эпизодов недержания мочи, хотя она объясняет это возрастом. При осмотре выявляется бледность конъюнктив и гладкий блестящий язык. Отмечается сниженная чувствительность в нижних конечностях вплоть до коленных суставов, неустойчивость, когда её просят встать, с закрытыми глазами. Общий анализ крови: лейкоциты — 3×10^9/л, тромбоциты — 130×10^9/л, гемоглобин — 70 г/л, средний корпускулярный объём (MCV) — 107 фл. Выполняется периферический мазок, который показывает нейтрофил с 7 долями. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови составляет 2,5 мЕд/л, уровень глюкозы в крови натощак — 5,4 ммоль/л. Дальнейшие исследования подтверждают диагноз. Какое лечение является наиболее подходящим для основного заболевания пациентки?

1) Увеличение дозировки тироксина
2) Внутримышечно цианокобаламин
3) Перорально железо
4) Метформин перорально
5) Витамин D

4. НОРМОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

4.1. Гемолитические анемии

Гемолитические анемии — это группа состояний, характеризующихся разрушением эритроцитов. Гемолиз вызывается либо аномалиями самих эритроцитов (гемоглобина, мембраны эритроцитов или внутриклеточных ферментов), либо внешними причинами (иммуноопосредованными или механическими повреждениями). Все гемолитические анемии приводят к различной степени утомляемости, бледности и слабости (от бессимптомного заболевания до опасного для жизни гемолитического криза), хотя некоторые формы имеют более специфические признаки (венозный тромбоз при пароксизмальной ночной гемоглобинурии). У них также есть общие лабораторные признаки (повышенный непрямой билирубин и лактатдегидрогеназа, ретикулоцитоз и снижение уровня гаптоглобина).

Тест Кумбса помогает различать аутоиммунные (положительный тест Кумбса) и неаутоиммунные (отрицательный тест Кумбса) анемии. Лечение включает переливание эритроцитов по мере необходимости, но в остальном зависит от конкретного типа гемолитической анемии и причины возникновения.

Виды и этиология гемолитических анемий. Гемолитические анемии характеризуются чрезмерным разрушением эритроцитов. Их можно классифицировать по причине гемолиза и по локализации гемолиза (таблица 6).

Таблица 6

Виды и этиология гемолитических анемий

Тип	Определение	Причины
По патологии эритроцитов		
Внутренняя гемолитическая анемия	Повышенное разрушение эритроцитов из-за дефекта внутри самих эритроцитов	• Дефекты эритроцитарной мембраны: наследственный сфероцитоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) • Дефекты ферментов: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), дефицит пируваткиназы • Гемоглобинопатии: серповидно-клеточная анемия, талассемия, болезнь гемоглобина С
Внешняя гемолитическая анемия	Аномальный распад нормальных эритроцитов	• Механическое разрушение крупных сосудов: протезы сердечных клапанов • Повреждение эритроцитов из-за закупорки мелких сосудов микротромбами: гемолитико-уремический синдром (ГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Окончание таблицы 6

Тип	Определение	Причины
Внешняя гемолитическая анемия	Аномальный распад нормальных эритроцитов	• Иммунные реакции, вызванные инфекциями (микоплазмами) или опухолями (хроническим лимфолейкозом) • Инфекции, вызывающие повышенное разрушение эритроцитов (малярия, бабезия, *Bartonella bacilliformis*) • Изоиммунные реакции: конфликт по AB0/Rh • Аутоиммунные реакции: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) • Повышенное разрушение селезёнкой (гиперспленизм)
По месту возникновения		
Внутрисосудистая гемолитическая анемия	Повышенное разрушение эритроцитов в кровеносных сосудах	• Токсины (яд змей) и окислители (отравление медью) • Дефицит Г6ФДГ • Иммуноопосредованная анемия (ПНГ, переливание несовместимой крови, гемолитическая анемия новорождённого, болезнь холодовых агглютининов) • Макроангиопатическая анемия (механическое разрушение протезами сердечных клапанов) • Микроангиопатическая анемия (ТТП, гемолитико-уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, HELLP-синдром, системная красная волчанка)
Внесосудистая гемолитическая анемия	Повышенное разрушение эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системе (в первую очередь в селезёнке)	• Дефекты эритроцитов (серповидно-клеточная анемия, сфероцитоз, дефицит пируваткиназы) • Иммуноопосредованная анемия (болезнь холодовых агглютининов, ПНГ)

Клинические признаки

- **Анемический синдром:**
  - бледность;
  - усталость;
  - одышка при физической нагрузке;
  - в тяжёлых случаях — тахикардия, стенокардия, язвы на ногах.
- **Гемолитический синдром:**
  - желтуха;
  - камни в желчном пузыре;

- спленомегалия;
- тёмная моча, гемоглобинурия.

• **Признаки повышенного кроветворения** (в основном при тяжёлых хронических анемиях, например, при талассемии):

- увеличение костного мозга — расширение диплоического пространства черепа, двояковогнутая деформация тел позвонков;
- истончение и размягчение костей → ↑ риска патологических переломов;
- экстрамедуллярное кроветворение — гепатоспленомегалия.

Диагностика

ОАК

• ↓ гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов.

• Количество лейкоцитов: может увеличиваться при воспалении / злокачественных новообразованиях.

• Тромбоциты: повышены при микроангиопатической гемолитической анемии.

• ↑ ретикулоцитов: потеря эритроцитов → реактивное повышение эритропоэза → увеличение ретикулоцитов в периферической крови.

• MCV — зависит от основной причины и остроты гемолиза:

- снижается при талассемии и нормализуется или уменьшается при анемии хронического заболевания (инфекции, воспаление, ЗНО);
- норма при большинстве гемолитических анемий;
- повышается при тяжёлом ретикулоцитозе (когда костный мозг становится очень активным, чтобы компенсировать потерю эритроцитов).

• Показатели железа обычно в норме.

Специфическое обследование при гемолитической анемии

• ↑ *лактатдегидрогеназы*: неспецифический маркер; указывает на усиление клеточного разрушения.

• ↓ *гаптоглобина:*

- измеряется только свободный (несвязанный) гаптоглобин;
- гемоглобин, высвобождаемый из разрушенных эритроцитов, связывается с гаптоглобином, что приводит к снижению количества свободно циркулирующего гаптоглобина;
- возникает в основном при внутрисосудистом гемолизе.

• ↑ *непрямого билирубина:*

- гемоглобин высвобождается из эритроцитов;
- гем катаболизируется до неконъюгированного билирубина;
- накопление непрямого билирубина приводит к желтухе.

- ↑ *уробилиногена в моче:*
  - часто встречается при внесосудистом гемолизе;
  - непрямой билирубин связывается с альбумином, этот комплекс переносится в печень и метаболизируется в конъюгированный билирубин бактериями;
  - билирубин выводится с желчью и превращается в уробилиноген;
  - уробилиноген реабсорбируется с помощью энтерогепатической циркуляции и выводится с мочой.
- *Гемосидеринурия:*
  - в основном возникает при внутрисосудистом гемолизе;
  - гемоглобин захватывается в проксимальных извитых канальцах;
  - гемическое железо задерживается в эпителиальных клетках канальцев, образуя гемосидерин;
  - клетки проксимальных канальцев, содержащие гемосидерин, слущиваются и выводятся с мочой, придавая ей коричневый цвет.

• При сильном гемолизе (гемолитическом кризе): повышенный уровень свободного гемоглобина → гемоглобин связывается с транспортными белками → при достижении максимальной ёмкости этих белков в кровеносном русле циркулирует свободный гемоглобин → *гемоглобинурия*, моча коричневого цвета.

Тест (проба) Кумбса

Этот тест обнаруживает антитела и/или белки комплемента на поверхности эритроцитов (прямой тест) или в сыворотке (непрямой тест). В тесте используется ***сыворотка Кумбса*** (антиглобулиновая/антикомплементарная). Положительный результат у пациентов с гемолизом поддерживает диагноз антителоопосредованной, экстракорпускулярной анемии.

Прямой тест Кумбса

- Проба крови очищается, поэтому остаются только эритроциты.
- Добавляется сыворотка Кумбса.
- Образец анализируется на агглютинацию эритроцитов:
  - агглютинация эритроцитов указывает на положительный результат теста, это означает, что эритроциты пациента покрыты аутоантителами.

Применяется для подтверждения:

- аутоиммунных реакций (холодовая гемолитическая анемия);
- изоиммунных реакций (гемолитическая болезнь новорождённых);
- иммунных реакций, вызванных лекарствами (метилдопа, пенициллин).

Непрямой тест Кумбса

• Образец крови пациента очищается, поэтому остаётся только сыворотка.

- Добавляется образец донорской крови (эритроциты).
- Также добавляется сыворотка Кумбса.
- Образец анализируется на агглютинацию эритроцитов:
  - агглютинация указывает на то, что тест положительный — в сыворотке пациента находились свободные циркулирующие антитела (не связанные), которые связались с эритроцитами донора. При контакте с сывороткой Кумбса произошла агглютинация этого комплекса;
  - отсутствие агглютинации эритроцитов свидетельствует об отрицательном результате теста.

Используется:

- при дородовом исследовании (скрининг беременных на антитела, которые могут вызвать гемолитическую болезнь новорождённого);
- при фенотипировании эритроцитов.

Мазок периферической крови

- Используется для обнаружения патологических форм эритроцитов:
  - внутрисосудистая гемолитическая анемия:
    - шизоциты;
    - тельца Гейнца — Эйлера, «надкусанные» или «пузырчатые» клетки при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
    - ↑ ретикулоцитов;
  - внесосудистая гемолитическая анемия:
    - серповидные клетки при серповидно-клеточной анемии (СКА);
    - **«мишеневидные клетки»** при СКА, талассемии, болезни гемоглобина С;
    - каплевидные клетки при талассемии;
    - кристаллы гемоглобина в эритроцитах при болезни гемоглобина С;
    - сфероциты при сфероцитозе и болезни холодовых агглютининов;
    - тени Гумпрехта при хроническом лимфолейкозе;
    - ↑ ретикулоцитов.

Дополнительные исследования

- Электрофорез гемоглобина: патология гемоглобина, при талассемии.
- Проточная цитометрия:
  - отсутствие CD55 и CD59 на поверхности эритроцитов при ПНГ;
  - обнаружение CD19, CD20 и CD23, рестрикции лёгкой цепи (каппа или лямбда) при хроническом лимфолейкозе.

Генетический анализ: мутации при врождённой гемолитической анемии.

Биопсия костного мозга

• Редко используется при обследовании из-за инвазивности.

• Показания: панцитопения, наличие аномальных клеток (бласты) в ОАК / мазке периферической крови.

• Патологические находки чаще всего встречаются при злокачественных новообразованиях.

Примеры формулировки диагноза

Приобретённая хроническая аутоиммунная гемолитическая анемия средней степени тяжести в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера — Эванса). Спленомегалия. Субкомпенсация гемолиза.

Хронический лимфолейкоз, стадия С. Аутоиммунная гемолитическая анемия лёгкой степени тяжести. Компенсация гемолиза.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, классическая форма. Тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек), печени (ишемическое повреждение), поджелудочной железы (острый панкреатит).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D55 Анемия вследствие ферментных нарушений
D56 Талассемия
D57 Серповидно-клеточные нарушения
D58 Другие наследственные гемолитические анемии
D59 Приобретённая гемолитическая анемия
D59.0 Медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия
D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии
D59.2 Медикаментозная неаутоиммунная гемолитическая анемия
D59.3 Гемолитико-уремический синдром
D59.4 Другие неаутоиммунные гемолитические анемии
D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы — Микели)
D59.6 Гемоглобинурия вследствие гемолиза, вызванного другими внешними причинами
D59.8 Другие приобретённые гемолитические анемии
D59.9 Приобретённая гемолитическая анемия неуточнённая

Врождённые гемолитические анемии

1. Дефекты эритроцитарной мембраны.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Определение. Приобретённое клональное заболевание крови, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой

недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и лёгочной гипертензии. Характерная триада: гемолитическая анемия, панцитопения и тромбозы.

Патогенез

- Гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) является якорем для мембранных белков.
- Приобретённая мутация гена *PIGA*, расположенного на Х-хромосоме → потеря всех ГФИ-заякоренных белков, в том числе CD59 и CD55, которые являются комплемент-реагирующими белками на поверхности клеток крови → разрушение эритроцитов комплементом и ретикулоэндотелиальной системой → внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз.
- ГФИ-заякоренные белки, отсутствие которых играет роль в развитии ПНГ:
  - CD55/DAF (мембранный ингибитор системы комплемента);
  - CD59/MIRL (ингибитор мембраноатакующего комплекса, протектин);
- ПНГ также может возникать у пациентов с апластической анемией.

Клинические симптомы

- Бледность, *чрезмерная утомляемость*, слабость.
- Перемежающаяся желтуха.
- Эпизоды гемоглобинурии, вызывающие розовую/красную/тёмную мочу, которая обычно возникает утром из-за концентрации мочи в течение ночи.
- *Венозный тромбоз* атипичных локализаций (печёночные, брюшные, церебральные вены).
- Сужение сосудов (высвобождение избыточного количества гемоглобина приводит к повышению его концентрации в плазме и последующему истощению запасов оксида азота, проявляется это эндотелиальной дисфункцией, спазмом мышечной мускулатуры и повышением тонуса периферических сосудов):
  - головная боль, лёгочная гипертензия;
  - боль в животе, дисфагия, эректильная дисфункция.
- Повышенный риск инфекций (при панцитопении).

Диагностика

- ОАК: анемия или панцитопения.
- Проточная цитометрия: *отсутствие CD55 и CD59* на поверхности эритроцитов.
- Проба Кумбса: отрицательная.
- Исследования сыворотки: снижение уровня гаптоглобина.

Терапия

- Преднизолон для начальной терапии при гемолитическом кризе.
- Экулизумаб — антитело к С5 (ингибитор комплемента).
- Трансплантация костного мозга — при гипоплазии костного мозга.
- Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
- Добавки железа и фолиевой кислоты.

Осложнения

- Сужение сосудов и тромботические эмболы, приводящие к тромботическим осложнениям, инфарктам, синдрому Бадда — Киари.
- Повышенный риск острых лейкозов.

2. Ферментные дефекты.

Дефицит пируваткиназы эритроцитов

Этиология. Аутосомно-рецессивное наследование дефекта пируваткиназы.

Патогенез

- Глюкоза — единственный источник энергии в эритроцитах.
- Пируваткиназа катализирует последнюю стадию гликолиза (то есть необратимо превращает фосфоенолпируват в пируват).
- Отсутствие пируваткиназы → дефицит АТФ в эритроцитах.
- Недостаток АТФ, накопление промежуточных продуктов до пируваткиназной реакции → неспособность эритроцитов поддерживать электрохимический градиент и сохранять целостность мембраны → повреждение и разрушение эритроцитов в селезёнке, гемолиз (внесосудистый).
- Накопление 2,3-бисфосфоглицерата → ↑ высвобождения O_2 из гемоглобина маскирует симптомы анемии.

Клинические симптомы

- Редко протекает бессимптомно.
- Желтуха новорождённых.
- Спленомегалия.
- Бледность, утомляемость, слабость.
- В редких случаях — водянка плода.

Диагностика

- ↓ активности пируваткиназы.
- *Мутация гена PKLR.*

Терапия

- **Фототерапия** (билирубин разрушается под воздействием света синего спектра излучения и выводится из организма с калом и мочой) и/или **обменные переливания**.

• В случае тяжёлой анемии или чрезмерно увеличенной селезёнки — **спленэктомия**.

Приобретённые гемолитические анемии

Аутоиммунная гемолитическая анемия

1. Болезнь холодовых агглютининов.

Определение. Аутоиммунное заболевание, характеризующееся связыванием чувствительных к холоду антител с эритроцитами, что вызывает агглютинацию и лизис этих эритроцитов.

Этиология

• **Холодовые антитела** имеют оптимальную температуру для формирования комплекса антиген-антитело 0–4 °C:
  - в основном IgM;
  - вызывают острый внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз;
  - внутрисосудистый гемолиз опосредуется системой комплемента, которая активируется IgM, связанными с эритроцитами;
  - реакция образования комплекса антиген-антитело запускается низкой температурой тела и/или низкой температурой окружающей среды.
• Может быть идиопатической.
• Вторичные причины:
  - *Mycoplasma pneumoniae* или вирус Эпштейна — Барр;
  - злокачественные новообразования (неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз);
  - макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарная лимфома).

Клинические признаки

• Классически ассоциируется с переохлаждением.
• Бледность, утомляемость, слабость.
• Болезненный цианоз конечностей, акроцианоз.
• Сетчатое ливедо.

Диагностика

• Мазок периферической крови: сфероциты, полихромазия, агглютинация эритроцитов.
• Проба Кумбса: положительная.
• ↑ титра холодовых агглютининов.
• ↓ C3 и C4.

Лечение

- Лёгкая степень: избегать воздействия холода.
- Умеренная/тяжёлая степень: иммуносупрессивная терапия ритуксимабом (анти-CD20 антитело).

Осложнения

- Венозные тромбозы.
- Ассоциированные лимфопролиферативные заболевания.

Прогноз. Обычное явление — спонтанная ремиссия в течение нескольких недель.

2. Гемолитическая анемия с тепловыми антителами.

Определение. Аутоиммунное заболевание, характеризующееся связыванием термочувствительных антител с эритроцитами, что вызывает фагоцитоз этих эритроцитов.

Этиология

- Термочувствительные антитела:
  - в основном IgG, которые связываются с Fc-рецепторами фагоцитов;
  - связывание антител с эритроцитами приводит к агглютинации с последующим внесосудистым гемолизом, который происходит в ретикулоэндотелиальной сети селезёнки и печени.
- Вызывается повышением температуры тела (> 37 °C).
- В основном идиопатическая.
- Вторичные причины:
  - злокачественные новообразования (лимфома, хронический лимфолейкоз);
  - аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка);
  - некоторые препараты (рифампицин, фенитоин, пенициллины, метилдопа).

Клинические признаки

- Симптомы обычно появляются постепенно.
- Признаки анемии (бледность, утомляемость, слабость).
- Лёгкая спленомегалия.

Диагностика

- Мазок периферической крови: сфероциты, полихромазия, агглютинированные эритроциты.
- Проба Кумбса: положительная.

Лечение

- Первоначальное лечение: глюкокортикоиды (преднизон).

- Если глюкокортикоиды неэффективны:
  - в/в иммуноглобулины;
  - ритуксимаб, особенно у детей;
  - спленэктомия.

3. ***Микроангиопатическая гемолитическая анемия.***

Этиология

- Гемолитико-уремический синдром.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Системная красная волчанка (СКВ).
- Злокачественная артериальная гипертензия.
- Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром).
- Лекарственные препараты (хинин, циклоспорин, триметоприм).

Патогенез

- Системные микротромбы закупоривают мелкие сосуды → механическое внутрисосудистое разрушение эритроцитов, проходящих через эти мелкие сосуды → внутрисосудистый гемолиз, шистоциты, ↑ свободного гемоглобина.
- Обычно сопровождается тромбоцитопенией (в остальном нормальная коагуляция).

Клинические признаки

- Анемия (бледность, утомляемость).
- Желтуха.
- Нарушение функции органа из-за образования микротромбов (нарушение функции почек, изменение психического статуса).
- Петехии из-за тромбоцитопении.

Лечение. Зависит от причины.

4. ***Макроангиопатическая гемолитическая анемия.***

Этиология

- Врождённые сердечно-сосудистые аномалии (двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты).
- Умеренный и тяжёлый стеноз аорты: замена сердечного клапана обычно устраняет анемию.
- В других группах пациентов: протезы сердечных клапанов могут вызвать анемию.
- Экстракорпоральное кровообращение, диализ.
- Гемоглобинурия при физической нагрузке («мартовская гемоглобинурия»): разрушение эритроцитов в стопах во время физических упражнений (бега по твёрдой поверхности).

Патогенез. Разрушение эритроцитов в большом круге кровообращения из-за механических сил, приложенных к мембране эритроцитов → внутрисосудистый гемолиз, шистоциты, увеличение свободного гемоглобина.

Клинические признаки

- Анемия (бледность, утомляемость).
- Желтуха.

Диагностика

- Признаки гемолиза (↑ непрямого билирубина, ↑ ЛДГ, ↓ гаптоглобина, ретикулоцитоз).
- Прямая проба Кумбса: отрицательная.
- Мазок крови: шистоциты.
- Эхокардиография.

Принципы терапии. Устранение первопричины.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Мужчина 45 лет обратился к участковому терапевту с жалобами на прогрессирующую усталость, боли в животе и сексуальную дисфункцию в течение трёх месяцев. Кровь отправляется на анализ, и результаты показывают снижение уровня гаптоглобина в сыворотке крови, а также нормоцитарную анемию с панцитопенией. Сахарозный тест положительный. Выберите причину, с которой связано состояние пациента.

1) Внутренняя гемолитическая анемия с внесосудистым гемолизом
2) Внешняя гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом
3) Внутренняя гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом
4) Внешняя гемолитическая анемия с внесосудистым гемолизом
5) Положительный прямой тест Кумбса с внесосудистым гемолизом

2. 18-летняя девушка поступила в стационар пять дней назад с жалобами на лихорадку с ознобом, боли в пояснице и дизурию. Артериальное давление было 95/75 мм рт. ст., ЧСС — 112 ударов в минуту, температура тела — 39,5 °C. Анализ мочи показал лейкоциты (20 в п/зр) и нитриты. Общий анализ крови показал гемоглобин 125 г/л, MCV — 82 фл, лейкоциты — $15{,}3 \times 10^9$/л и тромбоциты — 190×10^9/л. Пациентке был поставлен диагноз «острый пиелонефрит», и ей начали внутривенно вводить цефтриаксон и инфузионную терапию. Отмечалось улучшение, и к третьему дню лечения у неё не было лихорадки. Однако в последние 24 часа у неё появились сильная тахикардия, бледность и головокружение. Был повторён общий анализ крови, который показал гемоглобин 73 г/л, MCV — 97 фл, лейкоци-

ты — $9{,}5 \times 10^9$/л, тромбоциты — 260×10^9/л. Был взят мазок крови, который показал наличие сфероцитов. Какая начальная терапия лучше всего подходит для этой пациентки в данной ситуации?

1) Внутривенный иммуноглобулин
2) Азатиоприн
3) Смена антибиотика на левофлоксацин
4) Ритуксимаб
5) Преднизолон

3. У 19-летней девушки диагностирована транзиторная холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия. Что из следующего связано с состоянием этой пациентки?

1) Цитомегаловирус
2) Вирус Эпштейна — Барр
3) Streptococcus pyogenes
4) Haemophilus influenza
5) Вирус Коксаки

4. 32-летняя женщина, имеющая хроническое заболевание, обратилась к врачу с жалобами на повышенную усталость и общую слабость на протяжении 6 недель. При осмотре: бледность конъюнктив, увеличение селезёнки (край селезёнки пальпируется на 2 см ниже левой рёберной дуги). Лабораторно: гемоглобин — 95 г/л, концентрация лактатдегидрогеназы в сыворотке крови — 750 МЕ/л, гаптоглобин в сыворотке крови не определяется. В мазке периферической крови выявлено несколько сфероцитов. К образцу крови пациентки были добавлены антитела к IgG, в результате чего наблюдалась агглютинация эритроцитов. Что из нижеперечисленного объясняет диагностические находки у данной пациентки?

1) Приобретённая мутация гена *PIGA*
2) Наследственный дефект спектрина
3) Двустворчатый аортальный клапан
4) Инфекция Mycoplasma pneumoniae
5) Системная красная волчанка

5. Ранее здоровый 29-летний мужчина приходит к врачу с 2-недельными жалобами на прогрессирующую усталость и одышку при физической нагрузке. На прошлой неделе он заметил, что его глаза постепенно желтеют, а моча темнеет. У родителей — сахарный диабет 2-го типа. Он отрицает изменения частоты мочеиспускания, дизурию или никтурию. Температура тела — 36,7 °C, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст., ЧСС — 80 ударов в минуту. Обследование показало бледность конъюнктив, спленомегалию и желтуху. Лимфаденопатии нет.

Лабораторные показатели:

Гематокрит	19,5 %	Общий билирубин	100 мкмоль/л
Гемоглобин	65 г/л	Прямой билирубин	20 мкмоль/л
Лейкоциты	11×10^9/л	Креатинин	100 мкмоль/л
Тромбоциты	300×10^9/л	Лактатдегидрогеназа	365 Ед/л
Количество ретикулоцитов	8 %		

Мазок периферической крови показывает выраженную полихромазию с ядросодержащими эритроцитами и сфероцитами. Прямой тест Кумбса положительный. Какой из нижеперечисленных диагнозов является наиболее вероятным?

1) Наследственный сфероцитоз
2) Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
3) Альфа-талассемия
4) Аутоиммунная гемолитическая анемия
5) Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

6. На плановое обследование к врачу обратилась женщина 25 лет. Она занимается любительским бегом и последние 3 месяца готовится к марафону. Вчера она пробежала 17 км. Менструации происходят с регулярными 28-дневными интервалами и длятся 6 дней. Гуляя с друзьями, она пьёт от трёх до пяти бутылок пива. Она придерживается веганской диеты. Температура — 36,6 °C, артериальное давление — 110/72 мм рт. ст., ЧСС — 70 ударов в минуту, ЧДД — 14 в минуту. Физикальное обследование не выявило отклонений. Лабораторные исследования: гемоглобин — 98 г/л, средний корпускулярный объём — 91 фл, лактатдегидрогеназа — 400 Ед/л, количество тромбоцитов — 250×10^9/л, количество ретикулоцитов — 3%, гаптоглобин — 23 мг/дл (N = 41–165), сывороточное железо — 20 мкмоль/л, ферритин — 170 нг/мл, общая железосвязывающая способность — 70 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет красный, но не обнаруживаются эритроциты. Что из следующего является наиболее вероятной причиной анемии у этой пациентки?

1) Дефицит витамина B_{12}
2) Анемия хронического заболевания
3) Внесосудистый гемолиз
4) Миелодиспластический синдром
5) Внутрисосудистый гемолиз

7. Мужчина 71 года доставлен в приёмное отделение из-за прогрессирующей одышки и утомляемости в течение трёх дней. В течение последне-

го месяца он также заметил тёмную мочу. Шесть недель назад он перенёс инфекцию верхних дыхательных путей. В возрасте 30 лет выполнена холецистэктомия в связи с желчнокаменной болезнью. Из соматической патологии: гипертоническая болезнь, гиперлипидемия и сахарный диабет 2-го типа. Принимает розувастатин, эналаприл и метформин. При осмотре выглядит бледным. Температура тела — 37,1 °С, ЧСС — 96 ударов в минуту, ЧДД — 21 в минуту, артериальное давление — 150/80 мм рт. ст. При аускультации сердца выявляется систолический шум 4/6 степени над вторым межрёберным промежутком справа, который иррадиирует на сонные артерии. Анализ стула на скрытую кровь отрицательный. Прямая проба Кумбса отрицательная. Эхокардиография показывает скорость струи в аорте 4,2 м/с и средний градиент давления 46 мм рт. ст. В общем анализе крови: лейкоциты — 9×10^9/л, гемоглобин — 83 г/л, гематокрит — 24 %, тромбоциты — 180×10^9/л. Биохимический анализ крови: ЛДГ — 212 Ед/л, гаптоглобин — 15 мг/дл (N = 41–165), креатинин — 140 мкмоль/л, общий билирубин — 84 мкмоль/л. Что из следующего является наиболее подходящим этапом в лечении анемии у этого пациента?

1) Начать приём железа
2) Заменить аортальный клапан
3) Начать приём гидроксикарбамида
4) Прекращение приёма текущих лекарственных препаратов
5) Назначить глюкокортикоиды

8. Ранее здоровая 35-летняя первородящая женщина на сроке беременности 12 недель обратилась к врачу из-за повышения температуры, постоянной головной боли, тошноты и дискомфорта в животе в течение одной недели. За это время она также заметила, что её десны кровоточат при чистке зубов. Месяц назад она вернулась из поездки на Шри-Ланку. Температура тела — 39,3 °С, ЧСС — 104 в минуту, ЧДД — 24 в минуту, артериальное давление — 135/88 мм рт. ст. При осмотре выявлены бледность и лёгкая желтушность склер. На туловище и спине имеется несколько петехий. Лимфаденопатии нет. При физикальном и неврологическом обследовании других отклонений не выявлено. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Лабораторные исследования: гемоглобин — 82 г/л, лейкоциты — 4×10^9/л, тромбоциты — 18×10^9/л, МНО — 1,0. Тест Кумбса отрицательный, продукты деградации фибрина — отрицательные, мочевина — 18 ммоль/л, креатинин — 120 мкмоль/л, общий билирубин — 145 мкмоль/л, прямой билирубин — 30 мкмоль/л, АЛТ — 20 Ед/л, АСТ — 16 Ед/л, лактатдегидрогеназа — 900 Ед/л. Волчаночный антикоагулянт отрицательный. Антитела к кардиолипинам и β2-гликопротеину (Ig M, G) не обнаружены. Моча: белок — 1+, лейкоциты — единичные, эритроциты — 50–60 в п/зр, бактерии не обнару-

жены. Мазок периферической крови: шизоциты. Посевы крови и мочи отрицательные. Что из следующего является наиболее вероятным диагнозом?

1) Аутоиммунная гемолитическая анемия
2) HELLP-синдром
3) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
4) Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
5) Антифосфолипидный синдром

9. 19-летняя девушка обращается к врачу с жалобами на усталость и жёлтое окрашивание глаз в течение одной недели. Четыре недели назад у неё заболело горло, и ей поставили диагноз «вирусная инфекция», которая самостоятельно разрешилась. В анамнезе у неё нет серьёзных заболеваний. Принимает только комбинированные гормональные контрацептивы. Внешне выглядит усталой. Объективно: ЧСС — 94 удара в минуту, артериальное давление — 125/75 мм рт. ст. Край печени пальпируется на 2 см ниже правого рёберного края, а край селезёнки пальпируется на 4 см ниже левого рёберного края. Осмотр кожи не выявил никаких высыпаний. Гемоглобин — 95 г/л, прямой антиглобулиновый тест положительный. Какие из следующих дополнительных лабораторных результатов наиболее вероятны в данном случае?

1) Повышенная концентрация комплемента С3 в сыворотке крови
2) Повышенный уровень прямого билирубина
3) Снижение уровня гаптоглобина
4) Снижение количества ретикулоцитов
5) Уменьшенный средний объём корпускулярного объёма эритроцитов

10. 27-летний мужчина приходит к врачу из-за сильной усталости, которая началась одну неделю назад. Десять дней назад он закончил курс перорального цефалексина по поводу лечения инфекции мягких тканей. Температура тела — 37,5 °С, ЧСС — 95 ударов в минуту, артериальное давление — 120/75 мм рт. ст. Обследование выявляет желтушное окрашивание склер и бледность кожи и слизистых оболочек полости рта. Край селезёнки пальпируется на 1 см ниже левого рёберного края. Остальная часть обследования не выявила никаких отклонений.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	105 г/л
Гематокрит	32 %
Количество ретикулоцитов	5 %
Лактатдегидрогеназа	750 МЕ/л

Гаптоглобин не обнаруживается. Прямой антиглобулиновый тест положительный. В мазке периферической крови видны сфероциты.

Какой из следующих шагов является наиболее подходящим в лечении?

1) Спленэктомия
2) Преднизолон перорально
3) Циклофосфамид внутривенно
4) Плазмаферез
5) Ритуксимаб

5. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острый лейкоз — это клональное заболевание, которое возникает либо из линии лимфоидных клеток (острый лимфобластный/лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз — ОЛЛ), либо из линии миелоидных клеток (острый миелоидный/миелогенный/миелоцитарный лейкоз — ОМЛ). ОЛЛ является наиболее распространённым злокачественным новообразованием детей, тогда как ОМЛ поражает в первую очередь взрослых. Основная причина редко определяется, но факторы риска включают предшествующую химиотерапию и лучевую терапию, а также наследственные синдромы, такие как синдром Дауна. ОМЛ также связан с ранее существовавшими гематологическими нарушениями (миелодиспластическим заболеванием, миелопролиферативными нарушениями).

Острые лейкозы характеризуются пролиферацией в костном мозге незрелых лейкоцитов («бластов»), которые нарушают нормальный гемопоэз и приводят к панцитопении, проявляющейся симптомами анемии (↓ эритроцитов), нарушениями свёртывания крови (↓ тромбоцитов), и повышенной восприимчивости к инфекциям (↓ зрелых лейкоцитов). Лейкозные клетки также инфильтрируют экстрамедуллярные органы, что приводит к гепатоспленомегалии и, реже, поражению кожи, центральной нервной системы (ЦНС). Первые диагностические шаги включают ОАК и мазок периферической крови для определения общего количества лейкоцитов и наличия бластов.

Биопсия или аспирация костного мозга с последующим цитогенетическим анализом и иммунофенотипированием подтверждают диагноз. Схемы химиотерапии, состоящие из циклов высоких доз (индукция) и низких доз (консолидация), являются основой лечения. Дополнительные меры, такие как трансплантация аллогенных стволовых клеток, могут быть показаны пациентам с плохими прогностическими факторами (неблагоприятной цитогенетикой) или в случае неудачи начальной химиотерапии.

Эпидемиология

- **Острый лимфобластный лейкоз:**
  - пиковая заболеваемость — 2–5 лет;
  - наиболее частое злокачественное заболевание у детей;
  - примерно 80% острых лейкозов в детстве являются лимфобластными;
  - ♂ > ♀.
- **Острый миелоидный лейкоз:**
  - пиковая заболеваемость — 65 лет;

- 80% острых лейкозов в зрелом возрасте являются миелогенными;
- ♂ = ♀.

Этиология

Острый лимфобластный лейкоз

- В большинстве случаев причина или факторы риска отсутствуют.
- Возможно предшествующее повреждение костного мозга из-за алкилирующей химиотерапии или ионизирующего излучения.
- Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых связан с Т-лимфотропным вирусом человека H9TLV.
- **Генетические или хромосомные факторы:**
  - **синдром Дауна** — риск в 10–20 раз выше по сравнению с населением в целом;
  - нейрофиброматоз 1-го типа;
  - атаксия-телеангиэктазия.

Острый миелоидный лейкоз

- В большинстве случаев причина или факторы риска отсутствуют.
- **Ранее существовавшее нарушение кроветворения** (наиболее частая идентифицируемая причина):
  - миелодиспластические синдромы;
  - апластическая анемия;
  - миелопролиферативные заболевания (хронический миелоидный лейкоз — ХМЛ, остеомиелофиброз).
- **Факторы окружающей среды:**
  - алкилирующая химиотерапия;
  - ионизирующее излучение;
  - воздействие бензола;
  - табак.
- **Генетические или хромосомные факторы:**
  - синдром Дауна — риск в 10–20 раз выше по сравнению с населением в целом;
  - анемия Фанкони.

Классификация

ОЛЛ

- **Французско-американо-британская (FAB) историческая классификация острого лимфоидного лейкоза:**
  - L1 ОЛЛ с мелкими клетками (20–30%);
  - L2 ОЛЛ с гетерогенными крупными клетками (70%);
  - L3 ОЛЛ с большими клетками, например, лимфома Беркитта (1–2%).

• **Текущая классификация ВОЗ (2016)** классифицирует ОЛЛ на подтипы на основе морфологических и генетических факторов.

В-лимфобластный лейкоз/лимфома

• В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без специфических характеристик (NOS — not otherwise specified).

• В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями:

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9:22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*;
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged;
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*;
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией;
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ);
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*;
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3/PBX1*;
- (ранее в классификации ВОЗ, 2008 не представленный) В-лимфобластный лейкоз/лимфома, *BCR-ABL1*-подобный (*BCR-ABL1*-like);
- (ранее в классификации ВОЗ, 2008 не представленный) В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21.

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома:

• (ранее в классификации ВОЗ, 2008 не представленный) из ранних предшественников Т-лимфобластный лейкоз/лимфома;

• (ранее в классификации ВОЗ, 2008 не представленный) NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома.

ОМЛ

• **Франко-американо-британская (FAB) классификация** различает восемь подтипов ОМЛ в соответствии с гистологической картиной (таблица 7).

Таблица 7

FAB-классификация острого миелолейкоза

М0-ОМЛ	Острый миелобластный лейкоз без созревания
М1-ОМЛ	Острый миелобластный лейкоз с минимальным созреванием гранулоцитов
М2-ОМЛ	Острый миелобластный лейкоз с созреванием гранулоцитов
М3-ОМЛ	Острый промиелоцитарный лейкоз
М4-ОМЛ	Острый миеломоноцитарный лейкоз

Окончание таблицы 7

М5-ОМЛ	Острый моноцитарный лейкоз
М6-ОМЛ	Острый эритроидный лейкоз
М7-ОМЛ	Острый мегакариобластный лейкоз

• **Классификация ВОЗ** основана на различных факторах (наличии генетических аномалий или ассоциаций с предшествующей химиотерапией / лучевой терапией):

- ОМЛ с устойчиво выделяемыми генетическими аномалиями (транслокациями);
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией;
- ОМЛ, связанный с терапией;
- миелоидная саркома;
- миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна.

Примеры формулировки диагноза

Острый миелоидный лейкоз с признаками созревания, комплексными нарушениями кариотипа, TP53+, острый период (М2-вариант по FAB-классификации). Панцитопения.

Острый лимфобластный лейкоз с развитием почечной и печёночной недостаточности. Геморрагический синдром с внутрижелудочковым кровоизлиянием. Анемия тяжёлой степени.

Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34;q11), t(2;14)(p12;q32). Ph+. Неокклюзивный тромбоз ПБВ с флотацией проксимальной части тромба. Пневмония верхней доли левого лёгкого в стадии разрешения. Анемия лёгкой степени.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

С91.0 Острый лимфобластный лейкоз
С91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
С91.7 Другой уточнённый лимфоидный лейкоз
С91.8 Неуточнённый лимфоидный лейкоз
С83.5 Лимфобластная (диффузная) лимфома
С83.7 Опухоль Беркитта
С92.0 Острый миелоидный лейкоз
Исключение: обострение хронического миелоидного лейкоза (С92.1)
С92.3 Миелоидная саркома (хлорома, гранулоцитарная саркома)
С92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз
С92.6 Острый миелоидный лейкоз с 11q23-аномалией

C92.7 Другой миелоидный лейкоз
C92.8 Острая миелоидная лейкемия с мультилинейной дисплазией
C92.9 Миелоидный лейкоз неуточнённый
C93.0 Острый моноцитарный лейкоз
C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз
C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз

Патогенез

• Приобретённые **соматические мутации** (хромосомные транслокации и другие генетические аномалии) в ранних гемопоэтических предшественниках → клональная пролиферация линии лимфоидных или миелоидных стволовых клеток → быстрая пролиферация аномальных бластов (с нарушением апоптоза и аберрантной дифференциацией) → накопление лейкозных клеток в костном мозге → нарушение нормального гемопоэза → лейкопения (↑ риска инфекций), тромбоцитопения (↑ риска кровотечений) и анемия.

• Незрелые бласты попадают в кровоток → инфильтрация других органов (особенно ЦНС, печени, кожи, семенников).

Клинические признаки

Клинические признаки связаны либо с недостаточностью костного мозга, инфильтрацией органов лейкемическими клетками, либо их сочетанием (таблица 8).

Таблица 8

Клинические признаки острого лейкоза

Общие особенности острого лейкоза
• Внезапное появление симптомов и быстрое прогрессирование (от нескольких дней до недель) • Анемия: повышенная утомляемость, бледность, слабость • Тромбоцитопения: носовые кровотечения, кровоточивость дёсен, петехии, пурпура • Незрелые лейкоциты: частые инфекции • Гепатоспленомегалия (вызванная лейкемической инфильтрацией) • Лейкемиды
Клинические особенности ОЛЛ
• Лихорадка, ночная потливость, необъяснимая потеря веса • Безболезненная лимфаденопатия • Боли в костях • Обструкция дыхательных путей (стридор, затруднённое дыхание) из-за инфильтрации средостения или тимуса (в основном при Т-клеточном ОЛЛ) • Синдром верхней полой вены (отёк и цианоз лица, шеи, набухшие ярёмные вены, отёки верхних конечностей, расширенные поверхностные вены грудной клетки) • Нейролейкоз (или лейкемический менингит) → головная боль, ригидность мышц шеи, изменение полей зрения и другие симптомы поражения ЦНС • Увеличение яичек (редкая находка)

Лихорадка и лимфаденопатия редки при ОМЛ, но могут быть типичными первыми признаками при ОЛЛ

Диагностика

Подход

• Первоначальные исследования: ОАК и мазок периферической крови (определить количество лейкоцитов и наличие бластов).

• Подтверждающее исследование: аспирация и биопсия костного мозга (изучение морфологии, гистохимии, цитогенетики и иммунофенотипирование).

• Дальнейшие тесты — при подозрении на поражение органов (методы визуализации, анализ спинномозговой жидкости).

Лабораторные исследования

• **ОАК:**
  ▪ лейкоциты: количество лейкоцитов может быть повышено, понижено или в норме; не является надёжным диагностическим маркером:
    - лейкемический разрыв при ОМЛ — разрыв в дифференцировке лейкоцитов, имеется большое количество бластных клеток и зрелых лейкоцитов, но нет промежуточных форм;
  ▪ тромбоцитопения;
  ▪ анемия.

• **Мазок периферической крови** — наличие бластов:
  ▪ острый миелоидный лейкоз:
    - ↑ миелобластов;
    - некоторые подтипы (особенно M3, APL) имеют **тельца Ауэра** (розово-красные палочковидные цитоплазматические включения в злокачественных незрелых миелобластах или промиелоцитах);
  ▪ острый лимфобластный лейкоз — ↑ лимфобластов.

• **Дополнительные лабораторные исследования:**
  ▪ исследование коагуляции — для исключения ДВС-синдрома;
  ▪ электролиты и метаболические маркеры: ↑ PO_4^{3-}, ↓ Ca^{2+}, ↑ K^{+}, ↑ ЛДГ и ↑ мочевой кислоты указывают на усиление лизиса клеток.

Аспирация и биопсия костного мозга

• Подтверждающие диагностические тесты:
  ▪ ОМЛ: > 20% **миелобластов** в костном мозге;
  ▪ ОЛЛ: > 20% **лимфобластов** в костном мозге.

Цитогенетика: филадельфийская хромосома (~ 20–30% ОЛЛ у взрослых и только 2–3% у детей).

Дальнейшие исследования

• Анализ спинномозговой жидкости: актуален для диагностики и лечения нейролейкоза.

• **Рентгенография грудной клетки:** инфильтрация средостения и тимуса (происходит в основном при Т-клеточном ОЛЛ) или средостенная лимфаденопатия.

• **УЗИ брюшной полости:** увеличение органов (особенно печени/селезёнки).

Лечение

• Агрессивная химиотерапия — основа лечения; прогноз благоприятный при лечении.

• Лучевая и/или таргетная терапия рассматриваются в зависимости от типа и стадии заболевания.

• Трансплантация аллогенных стволовых клеток показана пациентам с плохими прогностическими факторами или пациентам, которые не достигли ремиссии при химиотерапии.

Химиотерапия. Режимы химиотерапии состоят из индукции с последующей консолидацией и, наконец, поддерживающей терапии. Выбор химиотерапевтических средств основан на цитогенетике лейкозных клеток (таблица 9).

Таблица 9

Химиотерапевтические препараты, используемые в начальном лечении острого лейкоза

Стандартный режим	• Винкристин • Глюкокортикоиды • Циклофосфамид • Доксорубицин • L-аспарагиназа
Филадельфийская транслокация	• Добавление ингибитора тирозинкиназы BCR-ABL (иматиниб)

1. **Индукционная терапия** (цель — значительное уменьшение количества опухолевых клеток).

• Продолжительность: 4–6 недель.

• Режимы химиотерапии в высоких дозах эффективны, но обычно вызывают серьёзные побочные эффекты.

2. **Реиндукционная терапия** (цель — массовое сокращение количества опухолевых клеток).

• Показана только в случае рецидива или неудачи первичной индукционной терапии.

• Продолжительность: 4–6 недель.

3. **Консолидационная терапия** (цель — уничтожение оставшихся опухолевых клеток).

• Начинается после достижения полной ремиссии.

• Продолжительность: несколько месяцев.

• Средние дозы.

• Схема при ОЛЛ: различные схемы приёма лекарств.

4. **Поддерживающая терапия** (цель — поддержание ремиссии).

• Срок: до 24 месяцев.

• Низкие дозы.

• Схема при ОЛЛ: может включать метотрексат, винкристин, глюкокортикоиды.

t(15;17) транслокация (острый промиелоцитарный лейкоз) вызывает изменение рецептора к ретиноевой кислоте, предотвращая дифференциацию миелобластных клеток при физиологических уровнях ретиноевой кислоты. Таким образом, высокие дозы трансретиноевой кислоты (витамина А) могут вызвать ремиссию, способствуя созреванию злокачественных клеток.

Профилактика и лечение поражений ЦНС

• Интратекальная химиотерапия: препараты вводятся непосредственно в субарахноидальное пространство с помощью спинномозговой пункции.

- ОЛЛ: показана всем детям для предотвращения менингеального лейкоза (даже при отсутствии поражения ЦНС).
- ОМЛ: показана только после того, как подтвердилось поражение ЦНС.

Лучевая терапия ЦНС

• Обычно не используется из-за риска вторичных злокачественных новообразований и эндокринных (гипотиреоз) и нейрокогнитивных (снижение когнитивных функций) побочных эффектов.

• Применяется у пациентов, которые не реагируют на интратекальную химиотерапию или у которых развивается поражение важных структур ЦНС (черепных нервов, спинного мозга).

Аллогенная трансплантация стволовых клеток

• Показания: неблагоприятные прогностические факторы (неблагоприятная цитогенетика) или пациенты, у которых не достигается ремиссия с помощью химиотерапии.

Поддерживающая терапия

• **Предотвращение инфекции** очень важно, так как пациенты имеют серьёзный иммунодефицит.

- Наблюдение — регулярный осмотр зева, кожи и мест катетера; регулярный рентген грудной клетки или КТ для выявления лёгочной инфекции.
- Пациентам стоит уделять особое внимание личной гигиене (ежедневное купание и чистка зубов, очистка мелких ран, поддержание среды, свободной от микробов; нужно избегать скопления людей и контактов с больными людьми, носить маску для лица на улице, если количество лейкоцитов низкое).
- Антибиотикопрофилактика у пациентов с афебрильной нейтропенией вызывает споры:
  - при подозрении на инфекцию или наличии нейтропении и лихорадки: внутривенно антибиотики широкого спектра действия.
- Профилактика пневмоцистной пневмонии с помощью триметоприма/сульфаметоксазола (бисептола) у всех пациентов с нейтропенией.
- Профилактика кандидоза местными антимикотиками.
- Профилактика простого герпеса ацикловиром.

Управление побочными эффектами лечения

- Противорвотные средства (ондансетрон).
- Энтеральная и парентеральная нутритивная поддержка.
- Переливание крови при тяжёлой цитопении.

Профилактика образования мочекислых камней почек: начать до химиотерапии для предотвращения гиперурикемии и мочекислой нефропатии.

- Гидратация и введение жидкости.
- Аллопуринол.

Прогноз

5-летняя выживаемость после лечения (таблицы 10, 11):

- ОЛЛ — 5-летняя выживаемость обычно выше по сравнению с ОМЛ (варьирует от ~ 20 % у пожилых пациентов до ~ 80 % у детей и подростков);
- ОМЛ: ~ 30 %, но зависит от возраста пациента.

Таблица 10

Неблагоприятные прогностические факторы острых лейкозов

Признаки	ОЛЛ	ОМЛ
Возраст	• < 1 года или > 10 лет	• > 60 лет
Особенности болезни	• Количество лейкоцитов > 50 000/мм^3 • Поражение ЦНС к моменту постановки диагноза	• ↑ ЛДГ • FAB M7 (острый мегакариоцитарный лейкоз)

Окончание таблицы 10

Признаки	ОЛЛ	ОМЛ
Цитогенетика	• Филадельфийская хромосома t(9;22) • Гипоплоидия • Сложная картина аберраций (> 3 аберраций)	• Различные транслокации, например, t(6;9) • Аномалии кариотипа (трисомия 8, моносомия 5 или 7) • Мутация гена *FLT3* • Сложная картина аберраций (> 3 аберраций)
Иммунотипирование	• Зрелые В-клетки • Предшественники Т-лимфоцитов	• CD34 • MDR1

Таблица 11

Благоприятные прогностические факторы

ОЛЛ	ОМЛ
• Лейкоцитов < 50 000/мм^3 • Отсутствие поражения ЦНС • t(12;21) • Гиперплоидия	• t(8;21) • Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с t(15;17)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. 66-летний мужчина обратился к врачу с жалобами на постоянную усталость в течение 3 месяцев. У него дислипидемия и гипертоническая болезнь, а 3 года назад он перенёс транзиторную ишемическую атаку. Из лекарственных препаратов принимает аспирин, розувастатин, гидрохлортиазид и метопролол. Ежедневно мужчина выпивает до 1,5 л пива. Объективно: общее состояние удовлетворительное, температура тела — 37,1 °С, ЧСС — 78 ударов в минуту, ЧДД — 19 в минуту, сатурация кислорода — 97 %. Физикальный осмотр выявил бледность кожных покровов и видимых слизистых, на коже конечностей — множество точечных красных пятен, не бледнеющих при надавливании. При пальпации живота определяется умеренная спленомегалия.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	80 г/л
Лейкоциты	80×10^9/л

Тромбоциты	34×10^9/л
Мазок периферической крови	Низкодифференцированные клетки с крупными ядрами и выступающими ядрышками, в цитоплазме — удлинённые, игольчатые эозинофильные включения

Какой диагноз является наиболее вероятным?
1) Цирроз печени
2) Острый лимфобластный лейкоз
3) Хронический лимфолейкоз
4) Острый миелобластный лейкоз
5) Хронический миелолейкоз

2. Мужчина, 63 года, обратился к врачу с жалобами на прогрессирующую общую слабость, утомляемость в течение 3 месяцев и непреднамеренное похудение на 2,5 кг за последний месяц. Ему стало тяжело справляться с повседневными делами. Пациент имеет хронические заболевания: гипертоническую болезнь и дислипидемию, по поводу которых принимает лизиноприл, гидрохлортиазид и аторвастатин. Мужчина отрицает курение, по выходным выпивает по 2–3 банки пива. Объективно: температура тела — 37,1 °С, ЧСС — 85 в минуту, ЧДД — 15 в минуту, АД — 125/73 мм рт. ст. При осмотре выявлена бледность кожных покровов и видимых слизистых.

Лабораторные показатели:

Гематокрит	27,3 %
Лейкоциты	$4{,}5 \times 10^9$/л
Тромбоциты	102×10^9/л
Мазок периферической крови	Многочисленные бластные клетки с положительной цитохимической реакцией на миелопероксидазу, $CD33^+$ и $CD34^+$

Что из перечисленного является наиболее вероятным диагнозом?
1) Острый миелобластный лейкоз
2) Неходжкинская лимфома
3) Волосатоклеточный лейкоз
4) Хронический лимфолейкоз
5) Острый лимфобластный лейкоз

3. На приёме 18-летний молодой человек предъявляет жалобы на стойкое повышение температуры в течение месяца и частые синяки. Также пациент отмечает болезненность в костях бёдер и плеч. Объективно: пациент истощён, на ногах — обширные экхимозы. Кости конечностей при пальпации умеренно болезненные, пальпируются безболезненные шейные лимфатические узлы размером до 21 мм.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	105 г/л
Гематокрит	36 %
Лейкоциты	40×10^9/л
Тромбоциты	90×10^9/л
Мазок периферической крови	Бластные клетки

Какое исследование позволит верифицировать диагноз?
1) Трепанобиопсия костного мозга
2) Рентгенограмма грудной клетки
3) Коагулограмма
4) Определение скорости оседания эритроцитов
5) Спинномозговая пункция

4. 59-летний мужчина предъявляет жалобы на постоянную усталость и частые носовые кровотечения. У него также снизился аппетит, и за предыдущий месяц он похудел на 5 кг. Пациент самостоятельно принимал поливитаминные комплексы для облегчения симптомов, но без эффекта. Объективно: температура тела — 37,8 °С, ЧСС — 72 удара в минуту, АД — 120/70 мм рт. ст. При осмотре выявлены: бледность кожных покровов и многочисленные петехии на верхних и нижних конечностях. На фото представлен мазок костного мозга (рисунок 8).

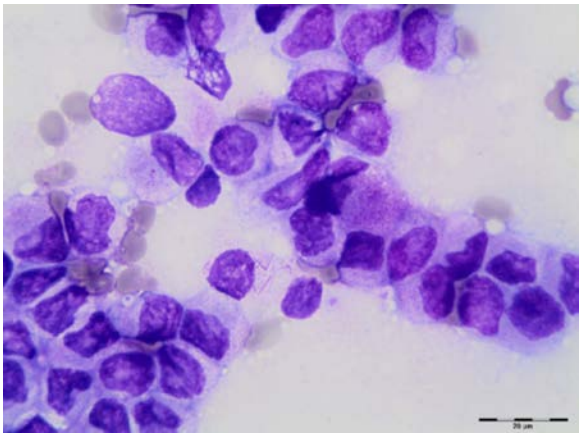

Рисунок 8. Изображение к задаче 4
(https://www.hindawi.com/journals/crihem/2015/412016/fig2/)

Какой результат покажет дальнейшее обследование данного пациента?
1) Транслокация t(9;22)
2) Положительный тест на гетерофильные антитела
3) Пероксидаза-положительные гранулы
4) Холодовые агглютинины
5) Фолликулярный гиперкератоз

5. У 49-летнего пациента с петехиями и постоянной усталостью в крови обнаружены клетки с положительной реакцией на терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу (TdT). Для какого состояния характерен такой результат анализа?
1) Острый миелобластный лейкоз
2) Лимфома Ходжкина
3) Волосатоклеточный лейкоз
4) Острый лимфобластный лейкоз
5) Хронический лимфолейкоз

6. 68-летнего мужчину беспокоят постоянная усталость, ночная потливость, озноб и необъяснимая потеря веса — 5 кг в течение 3 недель. Восемь лет назад у пациента была обнаружена лимфаденопатия шейных лимфоузлов, биопсия выявила клетки $CD15^+$ и $CD30^+$. Пациент прошёл курс лечения от гематологического злокачественного новообразования. При физикальном осмотре выявлена бледность кожных покровов и конъюнктив, а также единичные петехии на верхних конечностях. Показан мазок периферической крови (рисунок 9).

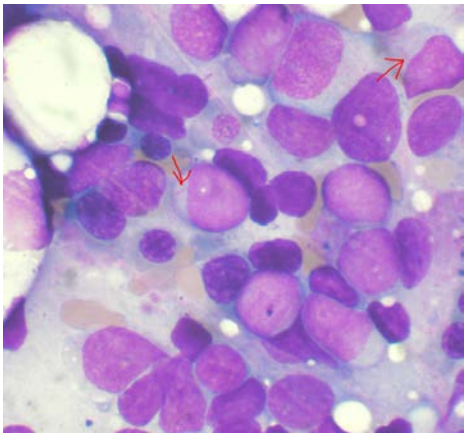

Рисунок 9. Изображение к задаче 6
(https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_myeloid_leukemia#/media/File:Auer_rods.PNG)

Какое состояние объясняет симптомы у данного пациента?
1) Фаза акселерации хронического миелолейкоза
2) Лейкемическая трансформация Т-клеточной лимфомы
3) Трансформация Рихтера малой лимфоцитарной лимфомы
4) Лейкемическая трансформация миелодиспластического синдрома
5) Радиационно-индуцированный острый миелобластный лейкоз

7. 55-летний мужчина обратился к врачу с жалобами на прогрессирующую усталость и рецидивирующую кровоточивость дёсен в течение 2 недель. Физикальное обследование выявило бледность кожных покровов и мелкоточечные красные пятна на конечностях и ягодицах, не исчезающие при надавливании.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	80 г/л
Лейкоциты	80×10^9/л
Тромбоциты	104×10^9/л
Цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Транслокация длинного плеча хромосом 15 и 17 бластных клеток

Какое исследование бластных клеток даст положительный результат?
1) Реакция на миелопероксидазу
2) Реакция на тартрат-резистентную кислую фосфатазу
3) PAS-реакция
4) Кластер дифференцировки 1A
5) Реакция на терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу

8. 67-летняя женщина обратилась к врачу с жалобами на прогрессирующую усталость и боли в костях. Также она отметила частое появление синяков и кровоточивость дёсен. При физикальном обследовании выявлены бледность кожных покровов и конъюнктив, увеличение времени наполнения капилляров, лимфаденопатия шейных лимфоузлов и болезненность грудины при пальпации.

Лабораторные показатели:

Эритроциты	$2{,}3 \times 10^{12}$/л
Гемоглобин	80 г/л
Лейкоциты	70×10^9/л
Тромбоциты	110×10^9/л

Мазок периферической крови представлен на рисунке 10. Пациентке назначают химиотерапию.

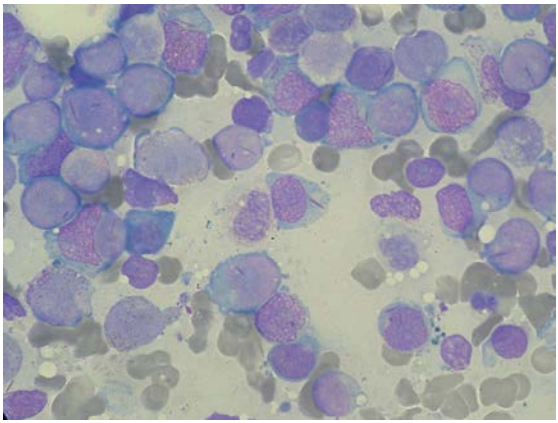

Рисунок 10. Изображение к задаче 8
(https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_myeloid_leukemia#/media/File:Myeloblast_with_Auer_rod_smear_2010-01-27.JPG)

Какой препарат является наиболее подходящим для химиотерапии у данной пациентки?

1) Цитарабин
2) Дактиномицин
3) Иматиниб
4) Трастузумаб
5) Винкристин

9. 40-летний мужчина обратился к врачу из-за необъяснимой потери веса — 5 кг за 1 месяц и общей утомляемости. Он утверждает, что не менял свой рацион питания. Также пациент отметил, что у него стали часто появляться синяки. Объективно: ЧСС — 70 ударов в минуту, АД — 125/75 мм рт. ст. Температура тела — 38 °C. Физикальный осмотр выявил бледность кожных покровов и видимых слизистых, обширную гематому на правом плече. Селезёнка пальпируется на 5 см ниже рёберного края, нижний край печени пальпируется на 2–3 см ниже края рёберной дуги.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	$10{,}5 \times 10^9$/л
Гемоглобин	102 г/л

Тромбоциты	52×10^9/л
Фибриноген	1,1 г/л (N = 1,5–4,0 г/л)
Цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Транслокация длинного плеча хромосом 15 и 17 бластных клеток

Какая рекомендация является наиболее подходящей для лечения этого пациента?

1) Ритуксимаб
2) Циклофосфамид
3) Трансретиноевая кислота
4) Трансфузия тромбоцитарной массы
5) Переливание свежезамороженной плазмы

10. Пациенту с острым лимфобластным лейкозом назначают химиотерапию. Путём ингибирования какого фермента удастся уменьшить побочные эффекты от лечения?

1) Фосфодиэстеразы
2) Ксантиноксидазы
3) Топоизомеразы
4) Бета-лактамазы
5) Супероксиддисмутазы

6. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1. Хронический миелоидный лейкоз

Это клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией — транслокацией t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный онкоген BCR-ABL.

ХМЛ имеет три различные клинические фазы. Хроническая фаза характеризуется неспецифическими симптомами (лихорадка, потеря веса, ночная потливость) и спленомегалией и может сохраняться до 10 лет. Фаза акселерации характеризуется осложнениями, вторичными по отношению к подавлению других клеточных линий (тромбоцитопения, анемия, рецидивирующие инфекции). Клиническая картина терминальной фазы, бластного криза, напоминает картину острого лейкоза. Важными диагностическими признаками являются тяжёлый лейкоцитоз (> 500 000/мкл), базофилия и крайняя спленомегалия. Наиболее важным терапевтическим принципом является таргетная терапия иматинибом, который избирательно ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL. Этот препарат произвёл революцию в лечении ХМЛ и значительно улучшил прогноз ХМЛ.

Эпидемиология

- **Пол:** ♂ > ♀.
- **Заболеваемость:** пик заболеваемости составляет 50–60 лет.

Этиология

- Идиопатический (в большинстве случаев).
- Ионизирующее излучение (вторичное по отношению к терапевтическому излучению).
- Ароматические углеводороды (особенно бензол).

Патогенез

Филадельфийская хромосома

- Взаимная транслокация между 9-й и 22-й хромосомами → формирование **хромосомы Philadelphia t(9;22)** → ***BCR-ABL* ген** → кодирует ***BCR-ABL* тирозинкиназу** с повышенной ферментативной активностью.
- Результат: подавление физиологического апоптоза и увеличение скорости митоза → неконтролируемая пролиферация функциональных гранулоцитов.

Генетические изменения и клиническое течение

• Дополнительные хромосомные изменения и мутации генов — супрессоров опухолей и онкогенов (*p53*, *Rb1* или *Ras*), возникающие в ходе заболевания, приводят к переходу заболевания в фазу акселерации и, в конечном итоге, к острому лейкозу.

Клинические признаки

Хроническая фаза

• Может сохраняться до 10 лет и часто носит субклинический характер. Симптомы:
  ▪ снижение веса, лихорадка, ночная потливость, утомляемость;
  ▪ спленомегалия: дискомфорт в животе в левом подреберье;
  ▪ лимфаденопатия не характерна для ХМЛ.

Фаза акселерации

• Эритроцитопения: анемия.
• Нейтропения: инфекция и лихорадка.
• Выраженный плеоцитоз:
  ▪ инфаркты — инфаркты селезёнки и миокарда, окклюзия сосудов сетчатки;
  ▪ лейкозный приапизм;
  ▪ терминальная фаза — миелофиброз.
• **Выраженная спленомегалия:**
  ▪ пальпируется в нижнем левом квадранте или в полости таза.

Бластный криз

Конечная стадия ХМЛ.

• Симптомы напоминают острый лейкоз.
• Быстрое прогрессирование недостаточности костного мозга — панцитопения, боль в костях.
• Тяжёлое недомогание.
• Подтипы:
  ▪ миелоидный бластный криз;
  ▪ лимфоидный бластный криз.

Примеры формулировки диагноза

Хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза.

Хронический миелолейкоз, фаза акселерации. Цитогенетическая резистентность и непереносимость 3–4-й степени на фоне терапии иматинибом.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

C92.1 Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), *BCR-ABL*-положительный

Диагностика (таблицы 12, 13)

Таблица 12

Классификация ВОЗ фаз ХМЛ

Фаза ХМЛ	Подсчёт бластов в периферической крови и костном мозге
Хроническая	< 10 %
Акселерация	10–19%
Бластный криз	≥ 20 %

Таблица 13

Дифференциальный диагноз

Болезнь	ОАК и периферический мазок крови	Оценка LAP	Генетика/причина
Истинная полицитемия	• Эритроцитоз • Тромбоцитоз • Лейкоцитоз	↑	Мутация *JAK2* в 95 % случаев
Первичный миелофиброз	• Прогрессирующая панцитопения • Дакриоциты	↑	Мутация *JAK2* до 60 % случаев
Эссенциальная тромбоцитемия	• Изолированный тромбоцитоз	↑	Мутация *JAK2* в 50 % случаев
Хронический миелоидный лейкоз	• Выраженный лейкоцитоз • Базофилия • Нейтрофилы могут иметь аномалию псевдо-Пельгера — Хьюэта	↓	Филадельфийская хромосома
Лейкемоидная реакция	• Лейкоцитоз • Меньше гранулоцитарных предшественников, базофилов и эозинофилов по сравнению с ХМЛ • Нейтрофилы имеют токсическую грануляцию, токсическую вакуолизацию и тельца Дёлера	↑	Без мутации обычно вторична по отношению к инфекциям или лекарствам (стероидам) Связана с некоторыми солидными опухолями (раком лёгких и почек)

Анализ периферической крови

ОАК и мазок крови

- *Лейкоцитоз* с клетками-предшественниками средней степени зрелости (миелоциты, метамиелоциты) и зрелыми клетками (нейтрофилами, миелоцитами).
- *Базофилия и эозинофилия.*
- *Тромбоцитоз.*

ХМЛ вызывает самый тяжёлый лейкоцитоз (> 500 000/мкл) из всех форм лейкемии. Увеличение базофилии — признак прогрессирования заболевания.

Генетический анализ: подтверждение ***BCR-ABL***.

Костный мозг

- Гиперпластический миелопоэз: преимущественно гранулоцитоз.
- Повышенные гранулоцитарные клетки-предшественники (особенно миелоциты и промиелоциты).

Лечение

- Таргетная терапия — **первая линия** при хронической фазе и фазе акселерации:
  - **ингибиторы тирозинкиназы:** например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб:
    - механизм действия: ингибируют пролиферацию и вызывают апоптоз злокачественных клеток, несущих мутированную тирозинкиназу;
    - побочные эффекты включают задержку жидкости, отёк лёгких, удлинение интервала QT, тошноту, рвоту, диарею и панцитопению;
  - пожизненное лечение.
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток: применяется при неэффективности таргетной терапии или у молодых пациентов без каких-либо серьёзных сопутствующих заболеваний.
- Нормализация количества клеток: поддерживающая терапия, если таргетная терапия не даёт результатов:
  - гидроксимочевина.
- Бластная фаза: лечение острого лейкоза.

Прогноз

- Выживаемость без лечения:
  - хроническая фаза — 3,5–5 лет;
  - бластный криз — 3–6 месяцев.
- У большинства пациентов продолжительность жизни можно значительно увеличить с помощью таргетной терапии иматинибом. В некоторых случаях это даже приводит к молекулярной ремиссии.

6.2. **Истинная полицитемия**

Истинная полицитемия (ИП) — это хроническое миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется необратимым увеличением ко-

личества эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции.

Увеличение количества клеток крови приводит к повышенной вязкости, что ассоциировано с замедленным кровотоком и повышенным риском тромбоза. Заболевание обычно сначала имеет длительный бессимптомный период. Клинические признаки включают покраснение лица, зуд, эритромелалгию, головные боли и головокружение. Могут возникнуть серьёзные осложнения — тромботические явления (инсульт, синдром Бадда — Киари).

Поскольку ИП является неизлечимым заболеванием, основные цели лечения включают контроль массы эритроцитов и снижение риска тромботических осложнений. Флеботомия снижает количество циркулирующих клеток и поэтому является методом выбора.

Патогенез

- JAK2 (янус-киназа 2 — нерецепторная тирозинкиназа на гемопоэтических клетках-предшественницах) необходима для регуляции эритропоэза, тромбопоэза (мегакариопоэза) и гранулопоэза.
- 95% пациентов с ИП имеют мутацию в гене *JAK2* (усиление активности) → ↑ тирозинкиназной активности → эритропоэтин-независимая пролиферация в миелоидных клетках → ↑ количества клеток крови (эритроцитоз, тромбоцитоз и гранулоцитоз) → гипервязкость и медленный ток крови → ↑ риска тромбозов и плохой оксигенации тканей.

Клинические признаки

- Часто протекает бессимптомно (случайная находка при обычных анализах крови).
- Конституциональные симптомы: похудание, утомляемость, потливость.
- **Миелопролиферативный синдром** (потливость, слабость, повышенная температура тела, боли в костях). Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекислого диатеза, подагры, камнеобразования в почках.
- **Плеторический синдром** (головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии).
- Зуд обычно усиливается при контакте кожи с тёплой водой (аквагенный зуд).
- Эритромелалгия — приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением.
- Гипертония.
- Спленомегалия; реже гепатомегалия.
- Язвенная болезнь.
- Симптомы тромботических и геморрагических осложнений.

Осложнения

Тромботические осложнения

Венозный тромбоз

- Тромбоз почечной вены.
- Тромбоз брыжеечных вен.
- Тромбоз воротной вены.
- Тромбоз селезёночной вены.
- Тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА).
- Синдром Бадда — Киари.

Артериальный тромбоз

- Эмболия периферических артерий.
- Инфаркт миокарда.

Геморрагические осложнения

- Петехии.
- Носовые кровотечения.
- Кровоточивость дёсен.

Поздние стадии

- Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром, дополнительные генетические мутации могут вызвать переход истинной полицитемии в другие гематологические заболевания.
- Миелофиброз: фиброзная трансформация костного мозга.

Примеры формулировки диагноза

Истинная полицитемия IIB стадия. Диффузная прогрессирующая хроническая цереброваскулярная недостаточность. Последствия ОНМК в левом каротидном и вертебробазилярном бассейне (2015, 2018 гг.) с явлениями левостороннего гемипареза, атактический лёгкий псевдобульбарный синдром, снижение когнитивных функций.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D45 Истинная полицитемия

Диагностика

Результаты лабораторных исследований

- ↑ Hb и Hct, эритроцитоз.
- ↑ тромбоцитов ($> 450 \times 10^9$/л).
- ↑ лейкоцитов ($> 12 \times 10^9$/л).
- ↑ мочевой кислоты, ↑ ЛДГ.
- ↑ щелочной фосфатазы лейкоцитов.
- ↓ сывороточного железа.

- ↓ СОЭ.
- ↓ эритропоэтина сыворотки.

Диагноз ИП устанавливается при наличии (таблица 14):

- всех трёх основных (больших) критериев
- или двух основных (больших) критериев и одного дополнительного (малого) критерия.

Таблица 14

Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2016)

Большие критерии
1. Доказательства увеличения количества эритроцитов: • ↑ гемоглобина (♂: Hb > 165 г/л / ♀: Hb > 160 г/л) или • ↑ гематокрита (♂: Hct > 49 % / ♀: Hct > 48 %) 2. Биопсия костного мозга показывает трёхростковую гиперплазию (панмиелоз) 3. Доказательства генетической мутации в гене *JAK2* или в 12-м экзоне
Малый критерий
1. ↓ уровней EPO (эритропоэтина)

Лечение

- **Флеботомия:**
  - периодическое удаление крови посредством венепункции временно снижает количество клеток и повышенную вязкость;
  - 250–500 мл с интервалом в 2–3 дня до тех пор, пока Hct не станет ниже 45 %.
- **Антиагреганты:** ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.
- **Циторедуктивная терапия:**
  - гидроксимочевина;
  - интерферон-альфа;
  - ингибитор JAK2 — руксолитиниб.

Если тромбоцитоз > 1500×10^9/л, то функция тромбоцитов нарушена и риск кровотечения значительно увеличивается. Следует прекратить антиагрегантную терапию.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. На приёме у врача пациент 60 лет предъявляет жалобы на непреднамеренную потерю веса и повышенную утомляемость. Физикальный осмотр выявил умеренную гепатоспленомегалию.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	88×10^9/л
Гемоглобин	90 г/л
FISH-изображение положительной перестроенной метафазы *BCR/ABL* (рисунок 11):	

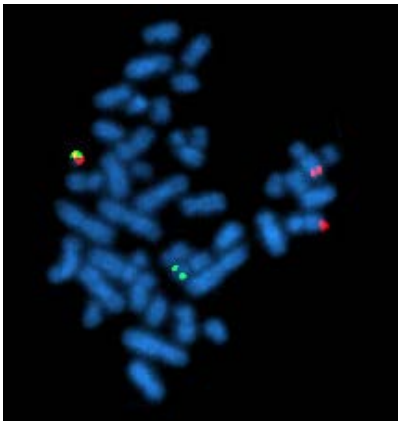

Рисунок 11. Изображение к задаче 1
(https://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia_chromosome#/media/File:Bcrablmet.jpg)

Каков наиболее вероятный диагноз?
1) Острый миелобластный лейкоз
2) Острый лимфобластный лейкоз
3) Хронический миелолейкоз
4) Хронический лимфолейкоз
5) Лимфома

2. 56-летний мужчина обратился к врачу с жалобами на постоянную усталость и периодическое ощущение переполнения в животе в течение 3 месяцев. При физикальном осмотре выявлена умеренная спленомегалия.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	112 г/л	Миелоциты	2 %
Гематокрит	34 %	Лимфоциты	27 %
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	82 фл	Моноциты	4 %
Лейкоциты	$75{,}4 \times 10^9$/л	Эозинофилы	2 %
Сегментоядерные нейтрофилы	55 %	Базофилы	2 %

Палочкоядерные нейтрофилы	6 %	Тромбоциты	450×10^9/л
Метамиелоциты	2 %	Биопсия костного мозга	Бластные клетки — 7 %

Какого результата цитогенетического исследования клеток костного мозга можно ожидать у данного пациента?

1) t(15;17)
2) Моносомия по 5-й хромосоме
3) t(11;14)
4) t(9;22)
5) del 13q

3. 42-летний мужчина обратился к участковому терапевту с жалобами на потерю массы тела, общую утомляемость и повышенное потоотделение в течение 2 месяцев. Известно, что у него сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь. При физикальном осмотре выявлены бледность кожных покровов, экхимозы и гепатоспленомегалия (нижний край печени пальпируется на 3 см ниже края рёберной дуги, нижний полюс селезёнки — на 12 см ниже рёберного края).

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	108 г/л
Тромбоциты	425×10^9/л
Лейкоциты	$153{,}4 \times 10^9$/л

Мазок периферической крови представлен на рисунке 12.

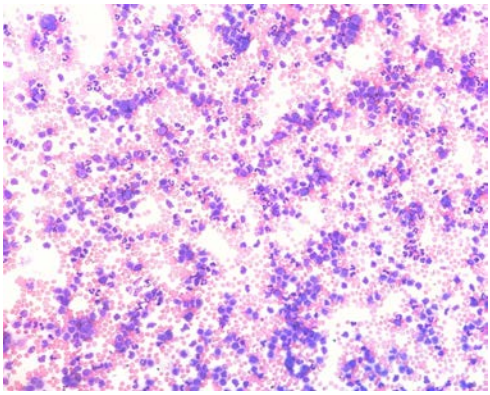

Рисунок 12. Изображение к задаче 3
(https://www.flickr.com/photos/euthman/50506617237/in/pool-labmed/)

Что является диагностическим критерием фазы акселерации данного заболевания по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)?

1) Уменьшение количества лейкоцитов
2) Более 20 % бластных клеток в периферической крови
3) Обнаружение филадельфийской хромосомы в клональных клетках
4) Обнаружение мутации *JAK2*
5) Содержание базофилов в периферической крови 20 % и более

4. У 49-летней женщины наблюдаются повышенная утомляемость, субфебрилитет и потеря массы тела на 2 кг за 1 месяц. У неё нет хронических заболеваний. Пациентка курит, употребление алкоголя отрицает. Физикальный осмотр выявил бледность кожных покровов и многочисленные петехии. При пальпации живота — умеренная гепатомегалия.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	88×10^9/л
Гематокрит	24 %
Тромбоциты	45×10^9/л
Гемоглобин	80 г/л
Цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Транслокация t(9;22)(q34;22q11), перестройка генов *BCR/ABL*

Компьютерная томография брюшной полости выявила спленомегалию.

Каков в настоящее время стандарт лечения данной патологии?

1) Иматиниб
2) Трансплантация стволовых клеток
3) Трансплантация костного мозга
4) Комбинированная химиотерапия с последующей лучевой терапией
5) Проведение лейкоцитафереза

5. В поликлинику обратилась 65-летняя женщина. Она предъявляет жалобы на повышенную утомляемость и спазмы в животе. Известно, что у пациентки сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь. Объективные данные: бледность кожных покровов и видимых слизистых и выраженная гепатоспленомегалия.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	88 г/л	Щелочная фосфатаза нейтрофилов	Ниже 400 (норма)
Тромбоциты	60×10^9/л	Мазок периферической крови	Промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты
Лейкоциты	160×10^9/л	Цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Мутация T315I

Какой метод лечения является наиболее подходящим для данной пациентки?

1) Назначение иматиниба
2) Назначение нилотиниба
3) Назначение дазатиниба
4) Назначение понатиниба
5) Трансплантация стволовых клеток

6. 62-летний мужчина обратился к участковому терапевту с жалобами на головные боли и нарушение зрения. Данные симптомы появились 2 месяца назад. Кроме того, пациент сообщил о появлении зуда по всему телу после купания или посещения сауны. В анамнезе у него гипертоническая болезнь, а также бессимптомный холелитиаз. Пациент курил 20 лет по 10 сигарет в день, но год назад бросил. Объективно: лицевая эритема, умеренная спленомегалия.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	181 г/л	Лейкоциты	$12{,}5 \times 10^9$/л
Гематокрит	54 %	Тромбоциты	470×10^9/л
Эритроциты	$7{,}2 \times 10^{12}$/л	Мочевая кислота	470 мкмоль/л

Что из перечисленного объясняет клинико-лабораторные данные этого пациента?

1) Накопление желчных кислот в коже
2) Аутоиммунные процессы демиелинизации в ЦНС
3) Эритропоэтин-независимая пролиферация эритроцитов
4) Повышение продукции эритроцитов в ответ на гипоксию
5) Снижение объёма плазмы крови

7. 55-летняя женщина, имеющая в анамнезе язвенную болезнь желудка, обратилась к врачу с жалобами на генерализованный кожный зуд. Она сообщила, что данный симптом появился несколько месяцев назад и его интенсивность возрастала после того, как пациентка принимала тёплый душ или ванну. Недавно к вышеуказанным жалобам присоединились внезапные интенсивные жгучие боли в руках, а также их покраснение (рисунок 13). Физикальный осмотр выявил изменение цвета кожных покровов, повышение артериального давления и спленомегалию. Лабораторные исследования выявили повышение количества эритроцитов и тромбоцитов, а также снижение уровня эритропоэтина.

Рисунок 13. Изображение к задаче 7
(https://en.wikipedia.org/wiki/Polycythemia_vera#/media/File:Erythromelalgia.jpg)

Что из следующего является наиболее вероятным диагнозом?
1) Острая инфекция, вызванная парвовирусом B19
2) Хронический миелолейкоз
3) Эссенциальный тромбоцитоз
4) Феномен Рейно
5) Истинная полицитемия

8. 65-летний мужчина, перенёсший ишемический инсульт, предъявляет жалобы на зуд кожных покровов, усиливающийся после душа. При осмотре выявлены эритема кожи лица и многочисленные следы от расчёсов на коже.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	170 г/л
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование	Мутация *JAK2*

Какая циторедукционная терапия является предпочтительной для данного пациента, помимо флеботомии и ежедневного приёма ацетилсалициловой кислоты?
1) Бусульфан
2) Руксолитиниб
3) Пегилированный интерферон
4) Гидроксикарбамид
5) Иматиниб

9. Мужчина, 58 лет, предъявляет жалобы на быструю утомляемость и плохую переносимость физических нагрузок, головную боль и снижение аппетита на протяжении последних 2 месяцев. Он выкуривает по 1 пачке сигарет в день в течение последних 10 лет и изредка употребляет алкоголь. Хронические заболевания: артериальная гипертензия, стабильная стенокардия и аллергический ринит, по поводу которых он принимает нифедипин, аспирин, метопролол и цетиризин. Известно, что его мать перенесла ишемический инсульт, а дед — тромбоэмболию лёгочной артерии. У самого пациента тромбозы в анамнезе отсутствуют. Объективно: температура тела — 36,7 °С, АД — 145/90 мм рт. ст., ЧСС — 78 в минуту, ЧДД — 19 в минуту.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	195 г/л
Лейкоциты	$9{,}5 \times 10^9$/л
Гематокрит	55 %
Эритроциты	$6{,}1 \times 10^{12}$/л
Средний корпускулярный объём эритроцита (MCV)	82 фл

Проведённое генетическое исследование подтвердило диагноз. Какое лечение будет наиболее эффективным для данного пациента?

1) Флеботомия
2) Гидроксикарбамид
3) Гидроксимочевина и флеботомия
4) Бусульфан
5) Руксолитиниб

10. 65-летняя женщина пришла на профилактический осмотр. Её показатели жизненных функций находятся в пределах нормы, индекс массы тела — 38 кг/м^2. Лабораторные исследования выявили повышение уровней гемоглобина (Hb — 168 г/л) и эритропоэтина. Какова наиболее рациональная дальнейшая тактика ведения пациентки?

1) Назначение гидроксикарбамида
2) Проведение флеботомии
3) Проведение полисомнографии
4) Респираторная поддержка
5) Никакое лечение на данном этапе не требуется

7. **ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ**
(хронический лимфолейкоз)

Принадлежит к группе неходжкинских лимфом и представляет собой В-клеточную лимфому. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространённой формой лейкемии у взрослых и обычно считается заболеванием пожилых людей.

Патогенез. Приобретённые мутации в кроветворных стволовых клетках → увеличение пролиферации лейкозных В-клеток с нарушенными процессами созревания и дифференцировки, накопление их в костном мозге. В результате происходит подавление пролиферации нормальных клеток крови:

- иммуносупрессия (гипогаммаглобулинемия, гранулоцитопения);
- тромбоцитопения;
- анемия.

Следующим этапом является инфильтрация лимфатических узлов, печени и селезёнки.

Клинические признаки. Около половины случаев ХЛЛ остаются бессимптомными в течение длительного времени, что приводит к поздней или случайной диагностике.

- Потеря веса, лихорадка, ночная потливость, усталость (В-симптомы).
- Безболезненная лимфаденопатия.
- Может возникнуть гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Повторные инфекции:
  - тяжёлые бактериальные инфекции (рожа);
  - микоз (кандидоз);
  - вирусные инфекции (опоясывающий герпес).
- Симптомы анемии и тромбоцитопении.
- Дерматологические симптомы:
  - кожный лейкоз;
  - хронический зуд;
  - хроническая крапивница.

Лимфаденопатия — типичная находка при лимфоидных злокачественных новообразованиях, таких как ХЛЛ, и помогает дифференцировать ХЛЛ от ХМЛ, миелоидного злокачественного новообразования

Используются две системы клинического стадирования хронического лимфолейкоза (таблицы 15, 16).

Таблица 15

Система стадирования Rai

Стадия 0	Абсолютный лимфоцитоз > 10 000/мкл (> 10×10^9/л) в крови и ≥ 30 % лимфоцитов в костном мозге
Стадия I	Стадия 0 плюс увеличение лимфатических узлов
Стадия II	Стадия 0 плюс гепатомегалия или спленомегалия
Стадия III	Стадия 0 плюс анемия с уровнем гемоглобина < 11 г/дл (< 110 г/л)
Стадия IV	Стадия 0 плюс тромбоцитопения с количеством тромбоцитов < 100 000/мкл (< 100×10^9/л)

Таблица 16

Система стадирования по Binet

Стадия A	Абсолютный лимфоцитоз > 10 000/мкл (> 10×10^9/л) в крови и ≥ 30 % лимфоцитов в костном мозге Гемоглобин 10 г/дл (≥ 100 г/л) Тромбоциты ≥ 100 000/мкл (≥ 100×10^9/л) ≤ 2 вовлечённых областей
Стадия B	То же, что и при стадии A, но с вовлечением 3–5 областей
Стадия C	То же, что и при стадии A или B, но Hb < 10 г/дл (< 100 г/л) или тромбоциты < 100 000/мкл (100×10^9/л)

Международный прогностический индекс (МПИ) **для ХЛЛ** разработан на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включённых в 8 исследований, которые проведены в Европе и США. Индекс учитывает 5 параметров:

1) наличие del(17p) и/или мутаций *TP53*;

2) мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (*IGHV*);

3) уровень β2-микроглобулина;

4) стадию;

5) возраст пациентов.

МПИ для ХЛЛ позволяет распределить пациентов по 4 группам: с низким риском прогрессирования (0–1 балл; 5-летняя выживаемость — 93,2%); с промежуточным риском прогрессирования (2–3 балла; 5-летняя выживаемость — 79,4%); с высоким риском прогрессирования (4–6 баллов; 5-летняя выживаемость — 63,6%) и с очень высоким риском прогрессирования (7–10 баллов; 5-летняя выживаемость — 23,3%). Имеются также данные о том, что МПИ позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

Примеры формулировки диагноза

В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ) стадии В по Binet. МПИ (Международный прогностический индекс) 1, прогрессирование. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) в сочетании с иммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера — Эванса).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

С91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз

Лабораторная диагностика

- **ОАК:**
  - стойкий лимфоцитоз с высоким процентом малых зрелых лимфоцитов;
  - результаты, указывающие на подавление нормального кроветворения:
    - гранулоцитопения;
    - анемия (из-за аутоиммунного гемолиза);
    - тромбоцитопения.
- **Мазок крови:** «размазанные» клетки *(тени Гумпрехта)* — зрелые лимфоциты, которые легко разрываются и обнаруживаются как артефакты мазка крови.
- **Проточная цитометрия:** определение иммунофенотипа В-ХЛЛ (CD5, CD19, CD20, CD23), рестрикция лёгких цепей (каппа или лямбда).
- **Электрофорез сывороточных антител:** дефицит антител (снижение фракции гамма-глобулина).
- Аспирации костного мозга не требуется для подтверждения диагноза, но она может быть полезна при исследовании цитопении неясного генеза, например, на более поздних стадиях заболевания.
- **Цитология и гистология костного мозга:**
  - высокий процент (> 30 %) мелких зрелых лимфоцитов;
  - уменьшение количества миелоидных клеток-предшественников.

Дополнительные диагностические процедуры

- **Генетика:** FISH-анализ для выявления мутаций, связанных с ХЛЛ [del(17p13)].
- **УЗИ органов брюшной полости:** спленомегалия и/или гепатомегалия.
- **Гистология печени:** инфильтрация перипортальными лимфоцитами и центрилобулярный некроз.
- **Биопсия лимфатического узла:** биопсия может быть выполнена, если мазок периферической крови не даёт диагностических признаков, для подтверждения диагноза или для дифференциации ХЛЛ от других заболеваний (лимфомы Ходжкина).

Дифференциальный диагноз

- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Острый лимфобластный лейкоз.
- Лимфома из клеток мантии.
- Волосатоклеточная лимфома.

Принципы лечения. Медикаментозное лечение ХЛЛ включает химиотерапию и использование моноклональных антител. Аллогенная трансплантация стволовых клеток, которая является единственным вариантом лечения, часто оказывается невозможной из-за преклонного возраста большинства пациентов.

Схема лечения в первую очередь основана на риске прогрессирования заболевания в соответствии с системой стадирования Rai, независимо от того, есть ли у пациента симптомы или сопутствующие заболевания, а также на возрасте пациента и уровне физической подготовки.

- **Бессимптомный ХЛЛ** (стадия Rai 0, медленное прогрессирование заболевания): **наблюдение** и мониторинг прогрессирования заболевания.
- **Симптоматический ХЛЛ или запущенная стадия** (стадия Rai > 0, ускоренное прогрессирование заболевания):
  - химиотерапия;
  - если $CD20^+$ — ритуксимаб;
  - таргетная терапия с ибрутинибом.
- **Рефрактерный ХЛЛ или ранний рецидив у молодых пациентов:** трансплантация аллогенных стволовых клеток.

ХЛЛ представляет собой злокачественное новообразование низкой степени злокачественности, которое отличается медленной скоростью деления клеток и прогрессирования заболевания; лечение часто не требуется или не увеличивает продолжительность жизни

Медикаментозное лечение паллиативно, и единственный способ лечения — трансплантация стволовых клеток

Схемы лечения

- **< 65–70 лет:**
  - первая линия лечения — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб;
  - трансплантация стволовых клеток.
- **> 65–70 лет:**
  - хлорамбуцил + моноклональные антитела (ритуксимаб);
  - возможна монотерапия — хлорамбуцил или ритуксимаб;
  - ибрутиниб.

- **del(17p13) положительный:**
  - рекомендуется участие в клинических исследованиях;
  - нет стандартного подхода; варианты включают моноклональные антитела (алемтузумаб).

Осложнения

- Иммуносупрессия с последующими инфекциями (наиболее частая причина смерти).
- Вторичные злокачественные новообразования.
- Синдром повышенной вязкости крови.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- **Трансформация Рихтера:** трансформация в неходжкинскую лимфому, которая не поддаётся лечению (обычно диффузная В-крупноклеточная лимфома):
  - встречаемость: ~ 5% случаев;
  - диагностические показатели:
    - быстро прогрессирующая лимфаденопатия → требуется биопсия лимфатического узла;
    - новое начало В-симптомов;
    - ↑ ЛДГ;
  - лечение: аналогично симптоматическому ХЛЛ и поздним стадиям.

Прогностические факторы

- **Пожилой возраст** связан с плохой общей выживаемостью.
- Генетические аномалии: например, del(17p13) связана с низкой общей выживаемостью из-за высокого риска прогрессирования заболевания и плохого ответа на химиотерапию.
- Уровни β2-микроглобулина: коррелируют с тяжестью заболевания.
- Время удвоения лимфоцитов крови: быстрое удвоение связано с высоким риском прогрессирования заболевания.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Мужчина, 71 год, обратился к врачу из-за повышенной утомляемости и недомогания в течение последних трёх месяцев. Он также сообщил, что за этот же период похудел на 4,5 кг. Его анамнез жизни и семейный анамнез ничем не примечательны. Физикальное обследование выявило двустороннюю шейную и паховую лимфаденопатию, а также спленомегалию. Каков наиболее вероятный диагноз?

1) Острый лимфобластный лейкоз
2) Острый миелобластный лейкоз
3) Хронический лимфоцитарный лейкоз
4) Хронический миелоцитарный лейкоз
5) Волосатоклеточный лейкоз

2. В приёмное отделение терапевтического стационара поступила женщина 67 лет с фебрильной лихорадкой и продуктивным кашлем с отделением зелёной мокроты в течение трёх дней. В этом году пациентка получила противогриппозную вакцину. Хронических заболеваний нет, из вредных привычек отмечает курение на протяжении 25 лет. Объективно: температура тела — 38,9 °С, АД — 115/70 мм рт. ст., ЧСС — 101 в минуту, ЧДД — 23 в минуту, сатурация кислорода — 91 %. При физикальном осмотре выявлено увеличение передних шейных лимфатических узлов, безболезненных при пальпации, а также гепатоспленомегалия. При аускультации грудной клетки выслушиваются влажные хрипы в нижней доле левого лёгкого. Рентгенография лёгких: консолидация нижней доли левого лёгкого. Лабораторные данные: лейкоциты — $4{,}5 \times 10^9$/л, лимфоциты — 85 %. Взяты посевы крови на гемокультуру, начата эмпирическая фармакотерапия. Какое исследование необходимо выполнить для установления диагноза?

1) Проточная цитометрия крови
2) Биопсия лимфатического узла
3) Бронхоскопия
4) Биопсия лёгочной ткани
5) Трепанобиопсия костного мозга

3. У 65-летнего мужчины, проходившего предоперационное обследование, в крови выявлен лейкоцитоз, при этом его общее состояние не нарушено. При физикальном осмотре выявлены увеличение селезёнки (её нижний полюс пальпируется на 2 см ниже левого рёберного края) и лимфаденопатия подмышечных и паховых лимфоузлов (пальпируются эластичные безболезненные лимфатические узлы размером до 1,5 см).

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	133 г/л
Лейкоциты	40×10^9/л
Тромбоциты	238×10^9/л

Мазок периферической крови представлен на рисунке 14.

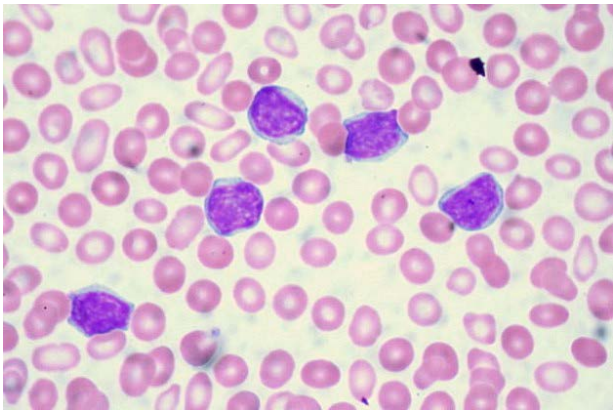

Рисунок 14. Изображение к задаче 3
(https://www.lecturio.com/magazine/chronic-lymphocytic-leukemia/)

Какой результат лабораторных исследований у данного пациента станет показанием для трансплантации костного мозга?

1) Делеция 13q
2) Трисомия по 12-й хромосоме
3) Делеция 19p
4) Делеция 17p
5) Трисомия по 21-й хромосоме

4. 63-летний мужчина обратился в поликлинику для прохождения диспансеризации. Самочувствие удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По результатам лабораторных исследований был выявлен лейкоцитоз с преобладанием лимфоцитов. После исследования мазка периферической крови и по данным проточной цитометрии пациенту был выставлен диагноз «хронический лимфоцитарный лейкоз». Назначен ряд исследований для определения прогноза течения заболевания. Какой из диагностических результатов говорит в пользу благоприятного течения хронического лимфоцитарного лейкоза?

1) CD23-негативность
2) ZAP-70-негативность
3) ZAP-70-позитивность
4) CD38-позитивность
5) CD23-позитивность

5. 69-летняя женщина обратилась к участковому терапевту для планового медицинского осмотра. Пациентка чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет. При физикальном обследовании выявлена умеренно выраженная

шейная и подмышечная лимфаденопатия. Нижний полюс селезёнки пальпируется на 5 см ниже левого рёберного края.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	12×10^9/л
Тромбоциты	217×10^9/л

Какого результата исследования крови следует ожидать у данной пациентки?

1) Кольцевидные сидеробласты
2) Клетки Боткина — Гумпрехта
3) Клетки Рид — Штернберга
4) Полицитемия
5) Гипергаммаглобулинемия

6. 65-летняя женщина на приёме у терапевта предъявляет жалобы на повторяющуюся субфебрильную лихорадку, ощущение переполнения в животе на протяжении трёх месяцев, а в последнее время к вышеуказанным жалобам присоединились повышенная утомляемость и снижение толерантности к физическим нагрузкам. Ранее никаких проблем со здоровьем пациентка не имела. Объективно: ЧСС — 95 ударов в минуту, АД — 128/60 мм рт. ст. Физикальное обследование выявило увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов (до 1–2 см), безболезненных и подвижных при пальпации, а также умеренную спленомегалию. Печень не увеличена, новообразований в брюшной полости не обнаружено.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	32×10^9/л	Лимфоциты	30×10^9/л
Гемоглобин	98 г/л	ЛДГ	750 Ед/л
Тромбоциты	145×10^9/л	Ретикулоциты	7 %
Сегментоядерные нейтрофилы	$1{,}9 \times 10^9$/л	Мазок периферической крови	Увеличение количества зрелых лимфоцитов, сфероцитов и полихромазия без шизоцитов

Что из следующего является наиболее вероятной причиной анемии у данной пациентки?

1) Микроангиопатическая гемолитическая анемия
2) Миелофиброз
3) Аутоиммунная гемолитическая анемия
4) Апластическая анемия
5) Дефицит витамина B_{12}

7. Ранее здоровый 65-летний мужчина обратился к врачу с жалобами на постоянную усталость в течение последних полутора лет с тенденцией к ухудшению. Около четырёх месяцев назад он стал испытывать дискомфорт в левом подреберье и боль в плече с этой же стороны. За этот период он похудел на 7 кг. Известно, что пациент много лет работает на обувной фабрике. Объективно: температура тела — 37,8 °С, ЧСС — 72 удара в минуту, АД — 130/70 мм рт. ст. Физикальный осмотр выявил умеренно выраженную безболезненную двустороннюю подмышечную и правостороннюю паховую лимфаденопатию. Селезёнка пальпируется на 7 см ниже левого края рёберной дуги, а печень — на 4 см ниже правого рёберного края.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	135 г/л
Лейкоциты	40×10^9/л (с преобладанием лимфоцитов)
Тромбоциты	100×10^9/л
Мазок периферической крови	Многочисленные зрелые лимфоциты, клетки Боткина — Гумпрехта
Проточная цитометрия крови	В-лимфоциты, экспрессирующие CD20

Какой результат клинико-лабораторных исследований указывает на плохой прогноз заболевания?

1) Периферическая лимфаденопатия
2) Спленомегалия
3) Экспрессия CD20 В-лимфоцитами
4) Клетки Боткина — Гумпрехта
5) Тромбоцитопения

8. 43-летний мужчина направлен на дополнительное обследование после выявленных изменений в анализах крови во время проведения профилактического осмотра.

Общий анализ крови:

Гемоглобин	140 г/л
Лейкоциты	26×10^9/л
Лимфоциты	21×10^9/л
Нейтрофилы	$4{,}5 \times 10^9$/л
Тромбоциты	260×10^9/л
Мазок периферической крови	Лимфоцитоз со множеством мелких лимфоцитов, клетки Боткина — Гумпрехта

Биохимический анализ крови:

Na^+	140 ммоль/л
K^+	4,2 ммоль/л
Ca^{2+}	2,5 ммоль/л
Cl^-	100 ммоль/л
Креатинин	82 мкмоль/л
Мочевина	5,2 ммоль/л
Мочевая кислота	302 мкмоль/л
Общий билирубин	2,1 мкмоль/л
АЛТ	37 Ед/л
АСТ	40 Ед/л
Щелочная фосфатаза	100 Ед/л
Лактатдегидрогеназа	200 Ед/л
Гамма-глютамилтранспептидаза	40 Ед/л
Общий белок	75 г/л
Глюкоза	4,2 ммоль/л
Общий холестерин	4,7 ммоль/л
Триглицериды	1,5 ммоль/л

Общее состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Физикальный осмотр не выявил увеличения лимфатических узлов и спленомегалии. Каков наиболее оптимальный следующий тактический шаг при ведении данного пациента?

1) Монотерапия дексаметазоном
2) Проведение химиотерапии по схеме: циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон
3) Монотерапия ритуксимабом
4) Динамическое наблюдение
5) Трансплантация костного мозга

9. 65-летний мужчина направлен на консультацию к гематологу по поводу увеличения количества лейкоцитов в общем анализе крови. Пациент чувствует себя удовлетворительно, у него нет лихорадки, потери массы тела и ночной потливости. Физикальный осмотр не выявил отклонений от нормы.

Лабораторные показатели:

Лейкоциты	15×10^9/л
Нейтрофилы	40 %
Лимфоциты	30 %
Проточная цитометрия крови	Популяция моноклональных В-лимфоцитов с иммунофенотипом: $CD19^+$, $CD5^+$, $CD23^+$, нечёткий $CD20^+$, $CD10^-$

Какова наиболее оптимальная тактика ведения данного пациента?

1) Диспансерное наблюдение: сбор анамнеза, физикальное обследование и контроль общего анализа крови 2 раза в год

2) Начать таргетную химиотерапию ингибитором тирозинкиназы Брутона

3) Провести биопсию костного мозга

4) Провести биопсию лимфоузла

5) Пациента можно снять с диспансерного учёта, дальнейшего наблюдения не требуется

10. 63-летний мужчина обратился к врачу по поводу непреднамеренной потери веса на 10 кг за последние 6 месяцев, а также эпизодов лихорадки, ночной потливости и постоянной усталости в течение года. Два месяца назад пациент перенёс опоясывающий лишай, по поводу которого принимал ацикловир. Объективно: температура тела — 38,5 °С, ЧСС — 90 в минуту, АД — 130/80 мм рт. ст. Физикальный осмотр выявил бледность кожных покровов, генерализованную безболезненную лимфаденопатию и гепатоспленомегалию.

Лабораторные показатели:

Гематокрит	42 %
Лейкоциты	15×10^9/л
Сегментоядерные нейтрофилы	46 %
Эозинофилы	1 %
Лимфоциты	50 %
Моноциты	3 %
Тромбоциты	120×10^9/л
Мазок периферической крови	Зрелые лимфоциты, которые легко лизируются во время приготовления мазка
Проточная цитометрия крови	Лимфоциты, экспрессирующие CD5, CD19, CD20, CD23

Каков наиболее подходящий метод терапии?
1) Монотерапия хлорамбуцилом
2) Аллогенная трансплантация стволовых клеток
3) Применение винкристина, преднизолона и доксорубицина
4) Применение флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба
5) Применение адриамицина, блеомицина, винбластина и дакарбазина

8. МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 года, термин «множественная миелома» заменён на термин «плазмоклеточная миелома» — заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Патогенетически решающим фактором является длительная антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительное воздействие токсических веществ и радиации. В результате формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до плазматических клеток, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин.

Злокачественные плазматические клетки обычно продуцируют моноклональные белки (также известные как М-белки или парапротеины), такие как аномальные антитела (IgG или IgA) или лёгкие цепи иммуноглобулина (белок Бенс-Джонса).

Заболевание наиболее распространено среди пожилых пациентов, сопровождается неспецифическими симптомами (лихорадка, ночные поты, потеря веса), костной болью, но также может протекать бессимптомно. Пролиферирующие плазматические клетки подавляют нормальные функции костного мозга, что приводит к клиническим проявлениям анемии, кровотечениям и/или инфекциям. Также пролиферация может привести к обширному разрушению скелета с гиперкальциемией. Осложнения, возникающие в результате множественной миеломы, часто поражают почки, приводя к таким состояниям, как миеломная нефропатия, болезнь отложений лёгких цепей, амилоидоз лёгких цепей (AL) с поражением почек и нефрокальциноз.

Определение

- **Дискразия плазматических клеток:** группа состояний, характеризующихся аномальной пролиферацией одного типа (= моноклональной) плазматической клетки, которая также может секретировать моноклональный иммуноглобулин и/или фрагмент иммуноглобулина (лёгкую цепь).
- **Плазмоцитома:** дискразия плазматических клеток на ранней стадии, характеризующаяся единичным поражением, поражающим кости (одиночная плазмоцитома кости) или мягкие ткани (одиночная экстрамедуллярная

плазмоцитома), в редких случаях наблюдаются множественные одиночные поражения (множественная одиночная плазмоцитома).

• **Множественная миелома:** злокачественная дискразия плазматических клеток, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией и диффузной инфильтрацией моноклональных плазматических клеток в костном мозге.

Эпидемиология

• **Пол:** ♂ > ♀ (3 : 2).

• **Пик заболеваемости:** 50–70 лет.

Классификация

• **По типу иммуноглобулинов:**
  ▪ **IgG** и **IgA:** типичная множественная миелома — у большинства пациентов;
  ▪ миелома Бенс-Джонса (свободные лёгкие цепи, выделяемые с мочой) — 15–20 % множественных миелом;
  ▪ IgD, IgE и IgM — очень редкие подтипы.

Патогенез

• Неопластическая пролиферация из **клеток плазмы**:
  ▪ инфильтрация костного мозга злокачественными плазматическими клетками → подавление кроветворения → лейкопения, тромбоцитопения, анемия;
  ▪ клеточная пролиферация → остеолиз → гиперкальциемия.

• Избыточное производство моноклонального иммуноглобулина и/или лёгких цепей:
  ▪ нефункциональные антитела → функциональная недостаточность антител;
  ▪ ↑ вязкости сыворотки → синдром повышенной вязкости.

Клинические признаки

• Часто протекает бессимптомно.

• Субфебрильная температура, ночная потливость, слабость и потеря веса.

• Костная боль.

• Симптомы гиперкальциемии.

• Самопроизвольные переломы.

• Повышенный риск инфекционных заболеваний.

• Повышенный риск петехиального кровотечения.

• Пенистая моча (вызванная протеинурией Бенс-Джонса).

Увеличенные лимфоузлы не характерны для множественной миеломы

Диагностические критерии и Международная система стадирования множественной миеломы представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17

Диагностические критерии множественной миеломы

Типы	Главный критерий	Плюс как минимум один из следующих критериев
Множественная миелома	≥ 10 % клональных плазматических клеток костного мозга при биопсии	• Повреждение внутренних органов (CRAB-критерии): ▪ гиперкальциемия — уровень кальция в сыворотке крови >11,5 мг/дл (> 2,75 ммоль/л); ▪ дисфункция почек — уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (> 173 ммоль/л), клиренс креатинина < 10 г/дл (60 %); ▪ анемия — нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл; ▪ более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей • > 1 очагового поражения на МРТ.

Таблица 18

Международная система стадирования множественной миеломы (International Staging System)

Функции	I стадия	II стадия	III стадия
Концентрация в сыворотке	β2-микрогло-булин < 3,5 мг / альбумин ≥ 3,5 г/дл	β2-микрогло-булин 3,5–5,5 мг/л ИЛИ β2-микроглобулин < 3,5 мг / альбумин < 3,5 г/дл	β2-микрогло-булин ≥ 5,5 мг/л
Средняя выживаемость	> 5 лет	3–4 года	2–3 года

Примеры формулировки диагноза

Множественная миелома IIIA стадии (Durie — Salmon), впервые выявленная, с поражением грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, рёбер, тазовых, бедренных костей.

Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Бенс-Джонса λ, распространённым остеодеструктивным процессом, IIIA стадия (Durie — Salmon), III стадия (ISS), впервые выявленная, терминальный период. Миеломная нефропатия, ХБП 5-я стадия.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

C90.0 Множественная миелома

Диагностика (таблица 17). Следующие тесты необходимы пациентам с подозрением на множественную миелому:

- **электрофорез** сывороточного **белка** или анализ свободных лёгких цепей (лучший начальный тест);
- электрофорез белков мочи;
- **биопсия костного мозга;**
- лабораторные тесты (общий анализ крови и биохимический анализ крови) для оценки гиперкальциемии, анемии и хронической болезни почек;
- визуализация для оценки поражения костей.

CRAB: C — гиперкальциемия; R — почечная недостаточность; A — анемия; B — остеодеструкция

Лабораторные тесты

- **ОАК:**
  - анемия**,** тромбоцитопения, лейкопения (панцитопения);
  - подсчёт ретикулоцитов.
- **Мазок периферической крови:** формирование «монетных столбиков».
- **Биохимия:**
  - повышенный уровень общего белка (часто один из первых признаков);
  - гиперкальциемия;
  - ↑ креатинина;
  - значительно повышенная СОЭ;
  - парапротеиновый (гамма) разрыв: парапротеины, продуцируемые злокачественными плазматическими клетками, увеличивают разницу между общим белком сыворотки и нормальной концентрацией альбумина;
  - ↑ β2-микроглобулина (таблица 18).
- **Электрофорез и иммунофиксация:**
  - электрофорез сывороточного протеина — моноклональная гаммапатия с М-протеином (М-градиент);
  - электрофорез белков мочи — белки Бенс-Джонса;
  - белки Бенс-Джонса (моноклональные лёгкие цепи иммуноглобулина, продуцируемые неопластическими клетками).

- **Общий анализ мочи:**
  - суточный сбор мочи (белок, клиренс креатинина);
  - тест-полоска мочи отрицательна на белок.
- **Биопсия костного мозга.**
  - **Показания:** золотой стандарт, показана всем пациентам с подозрением на множественную миелому (рисунок 15).

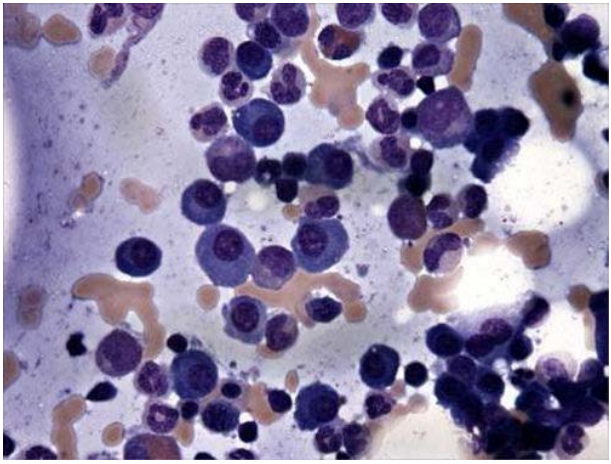

Рисунок 15. Биопсия костного мозга при множественной миеломе (https://www.pathologyoutlines.com/thumb/lymphomamyelomaflkr01.jpg)

  - **Флуоресцентная гибридизация in situ** (FISH): обнаружение транслокаций/делеций для стратификации риска.
  - **Цитология:**
    - может оценить морфологию плазматических клеток (зрелые, промежуточные, незрелые, плазмобластные);
    - количество присутствующих плазматических клеток может существенно отличаться от данных основной биопсии;
    - ядра с циферблатом: хроматин на периферии ядра напоминает колесо телеги или расположение циферблата;
    - внутрицитоплазматические кристаллические тельца, содержащие включения, IgG (клетки Мотта).
- **Визуализация.**
  - **Первый выбор** — КТ всего тела с низкой дозой:
    - выявление остеолиза и остеопении;
    - более чувствительна, чем рентген, в обнаружении активных поражений миеломы.

- **Альтернативы:**
  - обследование скелета — множественные литические поражения (**«пробитые» отверстия**), например, в черепе;
  - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — обнаруживает области активного остеолиза;
  - МРТ — визуализируются инфильтрация и замена костного мозга (в позвоночнике и тазу).

Лечение. Выбор терапии зависит от категории пациента, общего состояния и права на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

- **Бессимптомные пациенты:** наблюдение за состоянием, если только пациенты не имеют ≥ 60 % клональных клеток, избыточное количество свободных лёгких цепей или ≥ 1 очагов поражения кости.
- **Симптоматические пациенты.**
  - Стандартный и средний риск:
    - подходит для ТГСК — индукционная терапия с последующей аутологичной ТГСК;
    - не подходит для ТГСК — только химиотерапия (дексаметазон и леналидомид).
  - Пациенты из группы высокого риска должны участвовать в клинических исследованиях.
- **Поддерживающая терапия.**
  - Остеолиз и костная боль:
    - бисфосфонаты;
    - лучевая терапия зон остеолиза.
  - Панцитопения:
    - переливание крови;
    - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и эритропоэтин (ЭПО).

Дифференциальный диагноз

Моноклональная гаммапатия неопределённого значения

- Характеризуется полными или неполными моноклональными иммуноглобулинами (любого класса), обнаруживаемыми в сыворотке крови пациента, без сопутствующих клинических симптомов.

Диагностические критерии

- Парапротеины: моноклональные иммуноглобулины, обнаруживаемые в сыворотке, < 30 г/л.
- Костный мозг: < 10 % моноклональных плазматических клеток в костном мозге.
- Нет свидетельств повреждения органов (CRAB).

Осложнения: множественная миелома (примерно 1% случаев в год трансформируется в множественную миелому).

Лечение: не требуется (контролировать уровень М-протеина).

Макроглобулинемия Вальденстрёма

Определение. Тип неходжкинской лимфомы, связанный с аномальной выработкой моноклональных антител IgM. Поражает лиц пожилого возраста, прогноз хороший (разновидность вялотекущей лимфомы).

Клинические признаки

- Периферическая невропатия:
  - в первую очередь поражаются конечности, поражение с прогрессирующим проксимальным симметричным распространением;
  - представляет собой парестезию и слабость (поражение сенсорных и двигательных нервов).
- Недостаточность функций тромбоцитов → геморрагический диатез с петехиальными кровотечениями.
- Нормохромная анемия.
- Образование холодовых агглютининов (IgM) при *синдроме гипервязкости:*
  - феномен Рейно;
  - церебральный венозный тромбоз;
  - нарушение зрения (нечёткое зрение);
  - кровоизлияния в сетчатку, набухшие вены сетчатки при глазном обследовании;
  - нарушение слуха;
  - головные боли;
  - нарушение функции почек.
- Возможно увеличение лимфатических узлов.
- Конституциональные симптомы (усталость).

Диагностика

- ↑ СОЭ, ↑ мочевой кислоты, ↑ ЛДГ и ↑ щелочной фосфатазы.
- **Биопсия костного мозга**: > 10% аномальных плазматических клеток с тельцами Датчера.

Лечение

- Показано только пациентам с клиническими проявлениями.
- Анти-CD20 антитела (ритуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), пуриновые аналоги нуклеозидов (флударабин и кладрибин), алкилирующие агенты (циклофосфамид).
- Синдром гипервязкости — плазмаферез.

POEMS-синдром (синдром Кроу — Фуказа, болезнь Такатцуки, японская системная болезнь)

Редкое заболевание, характеризующееся хронической гиперпродукцией провоспалительных цитокинов плазматическими клетками.

Диагностические критерии (зашифрованы в названии синдрома):

- P — полинейропатия;
- O — органомегалия;
- E — эндокринопатия;
- M — наличие в крови М-протеина;
- S — изменения кожи.

Осложнения

- AL амилоидоз: лёгкие цепи могут накапливаться в виде амилоидов и могут привести к рестриктивной кардиомиопатии, почечной недостаточности, макроглоссии и синдромам мальабсорбции.
- Инфекции:
  - повышенный риск из-за иммунодефицита (нефункциональные иммуноглобулины) и побочных эффектов лекарств;
  - основная причина смерти пациентов с множественной миеломой.
- Гиперкальциемический криз: остеолиз связан с хронически повышенным уровнем кальция, что может привести к гиперкальциемическому кризу.
- Почечная недостаточность.
  - Миеломная нефропатия (миелома почки):
    - наиболее частая причина повреждения почек и почечной недостаточности у пациентов с множественной миеломой;
    - диагноз устанавливается на основании положительного результата теста на сульфосалициловую кислоту в моче и/или электрофорез белков мочи;
    - может прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности.
  - Болезнь отложения лёгких цепей.
  - Поражение почек при амилоидозе AL.
  - Повреждение почек, вызванное гиперкальциемией → гиперкальциурия и нефрокальциноз.
  - Анальгетическая нефропатия из-за длительного приёма НПВП при боли в костях.
- Вторичный лейкоз плазматических клеток:
  - лейкозное течение вторично по отношению к множественной миеломе;
  - встречается редко, в 2–3 % случаев.

Лечение

Консервативная терапия. Все пациенты подлежат обязательной госпитализации в гематологическое отделение. Специфическое лечение не разработано. Терапия проводится по общим схемам в зависимости от наличия тех или иных компонентов заболевания.

- **Химиотерапия.** При поражении костного мозга применяются различные схемы высокодозной химиотерапии. Назначаются алкилирующие препараты (хлорамбуцил, циклофосфамид), цитостатики (мелфалан), противоопухолевые антибиотики (доксорубицин).
- **Противовоспалительная терапия.** Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) используют в составе комплексной химиотерапии, для патогенетической борьбы с полинейропатией (подавление воспаления) и уменьшения выраженности протеинурии.
- **Иммуномодулирующая терапия.** Такие лекарственные средства, как талидомид, левалиномид и моноклональные антитела, эффективно снижают уровень VEGF и, как следствие, уменьшают активность патологического процесса.
- **Заместительная гормональная терапия.** При выявлении дефицита того или иного гормона назначается пожизненный приём гормональных лекарственных препаратов — L-тироксина, гидрокортизона, флудрокортизона, оральных контрацептивов и т. д.
- **Устранение отёчного синдрома.** Для выведения избытка внесосудистой жидкости применяют петлевые (фуросемид, торасемид) и тиазидные (гидрохлортиазид) диуретики.
- **Лучевая терапия.** У больных, имеющих единичные остеосклеротические очаги, успешно используется локальная лучевая терапия.

Хирургическое лечение. Высокодозную химиотерапию нередко дополняют аутологичной трансплантацией костного мозга, то есть пересадкой больному его собственных стволовых клеток. Данный способ позволяет избежать большого числа осложнений химиотерапии (тяжёлой анемии, массивных кровотечений, присоединения тяжёлых бактериальных, грибковых или вирусных инфекций) за счёт более быстрого восстановления кроветворной функции костного мозга.

Экспериментальное лечение. До сих пор ведутся работы по поиску эффективного лекарственного препарата для лечения данного синдрома. Некоторые авторы сообщают, что у части больных на фоне применения тамоксифена и интерферона наблюдалась клинико-гематологическая регрессия заболевания: уменьшение выраженности полинейропатии и органомегалии, нормализация уровня провоспалительных цитокинов.

Прогноз. Полная ремиссия достигается крайне редко.

- К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:
  - продвинутый этап по системе ISS staging;
  - пожилой возраст;
  - ↑ β2-микроглобулина;
  - ↓ сывороточного альбумина;
  - ↑ С-реактивного белка (СРБ);
  - ↑ ЛДГ.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Мужчина, 70 лет, обратился к врачу по поводу прогрессирующей утомляемости и болей в пояснице в течение последних 4 месяцев. Боль в спине значительно усилилась накануне после того, как он упал во время работы в саду. Также в течение последнего года пациент испытывал ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания. Показатели витальных функций в пределах нормы. Объективное обследование выявило двусторонний спазм паравертебральных мышц, выраженную болезненность позвонка L_{II} и лёгкую болезненность нижних грудных позвонков. Неврологический осмотр изменений не выявил.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	105 г/л
Щелочная фосфатаза	150 Ед/л
Ca^{2+}	2,8 ммоль/л

Представлена рентгенограмма черепа (рисунок 16):

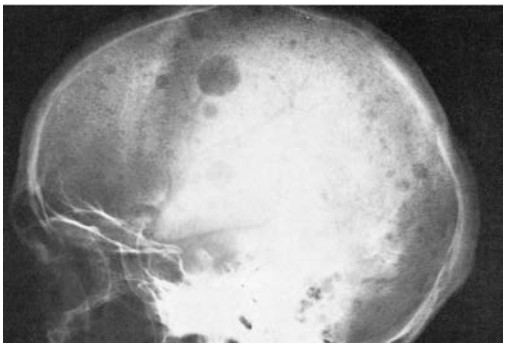

Рисунок 16. Изображение к задаче 1
(https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomamyeloma.html)

Какой диагностический шаг является наиболее подходящим при ведении данного пациента?

1) Биопсия костного мозга
2) Электрофорез белков сыворотки
3) Определение уровня витамина D в сыворотке крови
4) МРТ позвоночника
5) Биопсия простаты

2. 68-летняя женщина на приёме предъявляет жалобы на прогрессирующую усталость и одышку в течение 2 недель. Также она сообщила о снижении диуреза за последние несколько дней и отёчности ног по утрам. Три недели назад у неё была боль в горле, которая самопроизвольно прошла через несколько дней. Известно, что она 6 месяцев принимает ибупрофен из-за болей в пояснице и грудной клетке, а также слабительное от запоров в течение 8 месяцев. У её сестры системная красная волчанка. Объективно: температура тела — 37,9 °С, ЧСС — 110 ударов в минуту, ЧДД — 22 в минуту, АД — 150/100 мм рт. ст. При осмотре выявлены отёки стоп и бледность конъюнктив. При пальпации определяется болезненность в области поясничного отдела позвоночника и VIII ребра справа. Кардиологическое обследование патологии не выявило.

Лабораторные показатели:

Анализ крови		Анализ мочи	
Гемоглобин	80 г/л	Цвет	Жёлтый
Мочевина	8,3 ммоль/л	Удельный вес	1020
Креатинин	248 мкмоль/л	Белок	Отриц.
Ca^{2+}	3,2 ммоль/л	Эритроциты	Отриц.

Что является причиной данного состояния у пациентки?

1) Антитела против двухцепочечной ДНК
2) Реакция гиперчувствительности
3) Отложение AL амилоида в почках
4) Лёгкие цепи иммуноглобулина
5) Антистрептококковые антитела

3. 69-летняя пациентка на приёме у терапевта предъявляет жалобы на боли в нижней части спины и в грудной клетке с правой стороны в течение последнего месяца. Боль усиливается при движении. За последние 2 месяца у неё повысилась утомляемость. В анамнезе у женщины гипертоническая болезнь и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, по поводу кото-

рых она принимает метопролол и омепразол. Известно, что мать пациентки умерла от рака молочной железы. Показатели витальных функций в пределах нормы. При осмотре: мышечная сила — 5 баллов. При пальпации определяется болезненность в нижней части позвоночника и в правой боковой части грудной клетки. Дальнейший осмотр патологии не выявил.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	95 г/л
Лейкоциты	$7{,}3 \times 10^9$/л
Тромбоциты	230×10^9/л
Na^+	137 ммоль/л
K^+	3,5 ммоль/л
Креатинин	115 мкмоль/л
Мазок периферической крови: агрегация эритроцитов	

Результаты ЭКГ: признаков ишемии не обнаружено. Рентгенография грудной клетки: остеолитическая деструкция 2 рёбер справа. Электрофорез белков сыворотки крови с иммунофиксацией выявил М-градиент. Что из перечисленного могло вызвать данное состояние у пациентки?

1) Инфекция мочевыводящих путей
2) Спленомегалия
3) Желтуха
4) Аутоиммунная гемолитическая анемия
5) Синдром Рихтера

4. 70-летний мужчина доставлен в реанимационное отделение. В течение 2 дней его беспокоили вялость и тошнота, а сегодня появилось нарушение сознания. Ранее он был здоров. Пациент принимал поливитаминные комплексы и парацетамол от боли в бедре. Показатели витальных функций в пределах нормы. Пациент дезориентирован в месте и времени, но узнаёт свою жену. Остальной физикальный осмотр отклонений от нормы не выявил.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	91 г/л
Ca^{2+}	3,7 ммоль/л
Креатинин	195 мкмоль/л (ранее — 80 мкмоль/л)

Каков наиболее вероятный механизм развития данного состояния у пациента?

1) Снижение выделения кальция почками
2) Чрезмерное поступление кальция
3) Внематочная выработка PTHrP
4) Избыточная секреция паратиреоидного гормона паращитовидными железами
5) Плазматическая инфильтрация

5. Женщина, 71 год, обратилась к врачу по поводу прогрессирующей одышки и отёков ног в течение последних 4 недель. Она старалась спать с приподнятым ногами, но время от времени просыпалась от ощущения нехватки воздуха. У неё сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, по поводу которых она принимает инсулин, эналаприл и омепразол. Пациентка выкуривает по полпачки сигарет в день на протяжении 45 лет. Известно, что у её сестры ревматоидный артрит. Объективно: температура тела — 37 °C, ЧСС — 112 ударов в минуту, ЧДД — 22 в минуту, АД — 119/76 мм рт. ст., сатурация кислорода — 90 %. При осмотре: макроглоссия, симметричные отёки ног до уровня коленных суставов, набухание ярёмных вен. При аускультации выслушиваются двусторонние хрипы в нижних отделах лёгких.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	90 г/л
Лейкоциты	$6{,}1 \times 10^9$/л
СОЭ	62 мм/ч
Креатинин	186 мкмоль/л

ЭКГ: синусовый ритм, снижение вольтажа комплексов QRS. Эхокардиография: симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение конечного диастолического объёма и фракция выброса — 55 %. Что с наибольшей вероятностью является причиной данного состояния у пациентки?

1) Эндокардиальный фиброэластоз
2) Системная склеродермия
3) Множественная миелома
4) Гемохроматоз
5) Ревматоидный артрит

6. Мужчина, 65 лет, обратился в поликлинику в связи с жалобами на учащённое сердцебиение и повышенную утомляемость, которые появились недавно. Он живёт на третьем этаже и теперь с трудом поднимается

по лестнице. У него нет каких-либо заболеваний, лекарств не принимает. Вредные привычки отрицает. Объективно: температура тела — 37 °С, АД — 126/86 мм рт. ст., ЧСС — 82 удара в минуту. При осмотре выявлена бледность видимых слизистых оболочек, лимфоузлы не увеличены. Лёгкие при аускультации чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отёков нет.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	96 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	95 фл
Тромбоциты	200×10^9/л
Лейкоциты	$5{,}5 \times 10^9$/л
Na^+	140 ммоль/л
K^+	4 ммоль/л
Бикарбонаты	24 ммоль/л
Ca^{2+}	2,7 ммоль/л
Глюкоза	5,6 ммоль/л

Гваяковая проба кала на скрытую кровь отрицательная. ЭКГ без патологии. Какая диагностическая находка может быть выявлена при дальнейшем обследовании пациента?

1) Тельца Гейнца — Эрлиха
2) Тельца Хауэлла — Жолли
3) Белок Бенс-Джонса
4) Белок Тамма — Хорсфалла
5) Антитела к Sm-антигену

7. Пациент, 65 лет, перенёсший трансплантацию почки 6 месяцев назад, обратился в поликлинику с жалобами на головную боль, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессию, общую слабость и ощущение перебоев в работе сердца.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	104 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	85 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	31 пг

ЭКГ: ритм синусовый, укорочение интервала QT, удлинение интервала PR.

Какой из следующих симптомов наиболее вероятно присутствует у данного пациента?

1) Отёчность коленных суставов
2) Боль в костях
3) Полинейропатия
4) Артериальная гипертензия
5) Обмороки

8. Женщина, 72 года, предъявляет жалобы на общую слабость и боли в поясничной области, нарастающие в течение 4 месяцев. При пальпации поясничного отдела позвоночника выявлена умеренная болезненность L_I–L_{III}.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	96 г/л
Средний корпускулярный объём эритроцитов (MCV)	82 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	30 пг
Мазок периферической крови	Агрегация эритроцитов
Щелочная фосфатаза	170 Ед/л
Ca^{2+}	2,8 ммоль/л

Какой метод исследования позволит верифицировать диагноз у данной пациентки?

1) Определение уровня кальция
2) Трепанобиопсия костного мозга
3) Общий анализ крови
4) Определение антинуклеарных антител в сыворотке крови
5) Определение уровня пролина в моче

9. 65-летняя женщина предъявляет жалобы на боли в спине и животе.

Лабораторные показатели:

Эритроциты	$2{,}1 \times 10^{12}$/л
Гемоглобин	85 г/л
Тромбоциты	100×10^{9}/л
Лейкоциты	10×10^{9}/л
Ca^{2+}	2,9 ммоль/л

Щелочная фосфатаза	165 Ед/л
Креатинин	150 мкмоль/л
Биопсия костного мозга	80 % плазматических клеток
Электрофорез белков сыворотки крови (рисунок 17):	

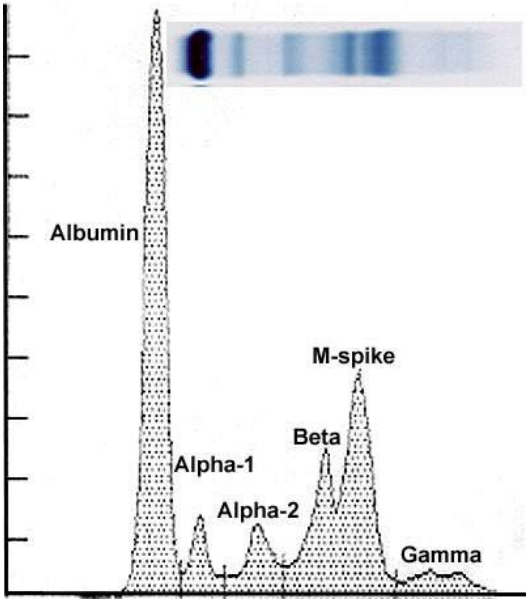

Рисунок 17. Изображение к задаче 9
(https://path.upmc.edu/cases/case193/images/image2.jpg)

Какой вариант терапии является наиболее подходящим для данной пациентки?

1) Аллогенная трансплантация стволовых клеток
2) Бендамустин и ритуксимаб
3) Ибрутиниб
4) Индукционная химиотерапия с последующей ранней трансплантацией аутологичных стволовых клеток костного мозга
5) Инфликсимаб

10. Мужчина, 65 лет, обратился к врачу с жалобами на прогрессирующую мышечную слабость на протяжении 6 месяцев. Он также сообщил,

что в течение этого периода у него были повышенная утомляемость, периодические носовые кровотечения, прогрессирующее ухудшение слуха и зрения, непреднамеренное похудение на 5 кг. Из анамнеза известно, что некоторое время назад его беспокоило ощущение покалывания, онемения и боли в ногах. Показатели витальных функций в пределах нормы. Данные физикального обследования: нижний край печени пальпируется на 2–3 см ниже края рёберной дуги, лимфаденопатия подмышечных, паховых и шейных лимфоузлов.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	88 г/л	Ca^{2+}	2,9 ммоль/л
Лейкоциты	$6{,}3 \times 10^9$/л	АСТ	32 Ед/л
Тромбоциты	98×10^9/л	АЛТ	36 Ед/л
СОЭ	70 мм/ч	Щелочная фосфатаза	140 Ед/л
Na^+	136 ммоль/л	Лактатдегидрогеназа	220 Ед/л
K^+	3,6 ммоль/л	Электрофорез белков сыворотки крови	М-градиент

Что из следующего является наиболее вероятным диагнозом?

1) Хронический лимфолейкоз
2) Волосатоклеточный лейкоз
3) Множественная миелома
4) Макроглобулинемия Вальденстрёма
5) Моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии

9. АГРАНУЛОЦИТОЗ

Определение. Агранулоцитоз — снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $0{,}5 \times 10^9$/л.

Среди нейтропений выделяют врождённую (генетически детерминированную), приобретённую и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

Этиология и патогенез

- *Медикаментозный агранулоцитоз* (~ 70 % случаев).
  - Иммуноопосредованный механизм (реакция гиперчувствительности II типа): лекарственные препараты или комплексы лекарственное средство — белок стимулируют выработку антител против гранулоцитов.
  - Механизм токсичности лекарства — прямое повреждение миелоидных предшественников.
  - Антитиреоидные препараты: апропилтиоурацил, метимазол, карбимазол, тимазол.
  - Противовоспалительные препараты: сульфасалазин, НПВП.
  - Антибиотики: триметоприм-сульфаметоксазол, дапсон.
  - Антипсихотические препараты: клозапин.
  - Противосудорожные препараты: карбамазепин, вальпроат, фенитоин, этосуксимид.
  - Сердечно-сосудистые препараты: тиклопидин, антиаритмические средства (прокаинамид, флекаинид).
  - Противогрибковые средства: амфотерицин B, флуцитозин.
  - Прочие: колхицин, ганцикловир.
  - Химиотерапевтические агенты.
- *Миелотоксический агранулоцитоз* (~ 30 % случаев).
  - Заболевания костного мозга и злокачественные новообразования: апластическая анемия, лейкоз, миелодиспластические синдромы, дефицит витамина B_{12}, дефицит фолиевой кислоты.
  - Деструкция периферических гранулоцитов: гиперспленизм, аутоиммунные заболевания.

Классификация

По длительности течения нейтропении:

- острая (до 3 месяцев);
- хроническая (более 3 месяцев).

По степени выраженности нейтропении:

- лёгкая ($1,0–1,5 \times 10^9$/л);
- средняя ($0,5–1,0 \times 10^9$/л);
- *тяжёлая* (агранулоцитоз) — менее $0,5 \times 10^9$/л.

Приобретённая нейтропения может быть разделена следующим образом:

1. Иммунная нейтропения:
   - изоиммунная нейтропения новорождённых;
   - хроническая аутоиммунная нейтропения;
   - синдром Фелти;
   - нейтропения, обусловленная активацией комплемента;
   - секвестрация в селезёнке.
2. Нейтропения на фоне миелодиспластического синдрома.
3. Инфекционно-ассоциированная нейтропения (включая СПИД).
4. Нейтропения, связанная с питанием (дефицит фолатов, дефицит витамина B_{12}, дефицит меди и др.).
5. Нейтропения, вызванная радиацией.
6. Лекарственно-индуцированная нейтропения.
7. Нейтропения, связанная со злокачественным заболеванием.

Врождённые нейтропении (ВН) подробно описаны в клинических рекомендациях по врождённой нейтропении.

Клинические признаки. Триада: афтозный стоматит, боль в горле (агранулоцитарная ангина), лихорадка.

Примеры формулировки диагноза

Анемия смешанного генеза тяжёлой степени (хроническая постгеморрагическая, гемолитическая). Агранулоцитоз средней степени. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (IV-А), фаза неполной ремиссии на АРВТ. Дистальный кандидозный эзофагит. Недостаточность кардии. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

P61.5 Преходящая неонатальная нейтропения

D70 Агранулоцитоз (также по данному коду кодируется врождённая нейтропения)

D72.8 Другие уточнённые нарушения белых кровяных клеток

D72.9 Нарушение белых кровяных клеток неуточнённое

Диагностика

- **Общий анализ крови.**
- **Мазок периферической крови** — морфология нейтрофилов.
- **Общий анализ мочи.**

- **Биохимия крови:**
  - С-реактивный белок (СРБ);
  - лактатдегидрогеназа (ЛДГ);
  - функциональные пробы печени.
- **Исследования коагуляции:**
  - протромбиновое время;
  - активированное частичное тромбопластиновое время;
  - D-димер.
- Антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ).
- Бактериологический посев крови, мочи, мокроты.
- Рентген грудной клетки.
- Аспирация костного мозга и биопсия — могут использоваться после первоначального патологического мазка крови.

Лечение

- Если агранулоцитоз вызван приёмом лекарственных средств, то следует немедленно прекратить их приём.
- В случаях, не связанных с приёмом лекарств, или после проведения химиотерапии — рассмотреть возможность применения КСФ (филграстим).
- При инфекции — антибиотики.

Профилактика: мониторинг количества лейкоцитов после начала приёма препаратов, которые могут вызвать агранулоцитоз.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. 45-летняя женщина приходит на контрольный осмотр после того, как четыре недели назад она начала лечение болезни Грейвса тиомазолом. Жалуется на боли в горле без одинофагии в течение последних четырёх дней. В остальном активных жалоб у неё нет. Температура тела — 37,8 °C, артериальное давление — 145/72 мм рт. ст., пульс — 88 в минуту, частота дыхания — 15 в минуту. При осмотре определяется эритема на задней стенке глотки без налётов. Каков следующий лучший шаг в ведении пациентки?

1) Продолжить назначенное лечение
2) Назначить анализ на Т4, Т3 и тиреотропный гормон
3) Назначить общий анализ крови
4) Экспресс-тест на стрептококки
5) Назначить жаропонижающие препараты

2. Мужчина, 30 лет, поступил в приёмное отделение в связи с лихорадкой и продуктивным кашлем в течение последних 4 дней. В этот период

у него появилась одышка и боль в груди, усиливающаяся на вдохе. Он также сообщает об усталости и тошноте. Имеет рефрактерную шизофрению и неконтролируемую бронхиальную астму. Температура тела — 38,5 °C, пульс — 90 ударов в минуту, частота дыхания — 20 в минуту, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. При аускультации левого лёгкого выслушиваются влажные хрипы и бронхиальное дыхание.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	135 г/л
Количество лейкоцитов	5×10^9/л
Сегментоядерные нейтрофилы	5 %
Эозинофилы	0 %
Лимфоциты	93 %
Моноциты	2 %
Количество тромбоцитов	260×10^9/л

Какое из следующих лекарств, скорее всего, принимает этот пациент?

1) Клозапин
2) Галоперидол
3) Рисперидон
4) Хлорпромазин
5) Амитриптилин

3. 62-летний мужчина с неоперабельным мелкоклеточным раком лёгкого поступает в терапевтическое отделение в связи с лихорадкой в течение последних 2 дней. Он прошёл множество курсов химиотерапии. Его последний курс лечения был цисплатином и этопозидом и закончился 10 дней назад. Он чувствует усталость, тошноты или рвоты не было. Температура тела — 38,7 °C, пульс — 115 ударов в минуту, артериальное давление — 100/60 мм рт. ст. Физикальное обследование выявило сухость слизистых оболочек. Лёгкие аускультативно чистые. Живот мягкий, безболезненный.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	102 г/л
Количество лейкоцитов	4×10^9/л
Нейтрофилы	8 %
Эозинофилы	2 %

Лимфоциты	80 %
Моноциты	10 %
Количество тромбоцитов	200×10^9/л

Анализ мочи не показывает отклонений. Получены образцы культуры крови. Что из следующего является наиболее подходящим шагом?

1) Лечение флуконазолом
2) Лечение цефепимом
3) Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем
4) КТ грудной клетки высокого разрешения
5) Выявление серологических маркеров грибковых инфекций

4. Женщина 39 лет госпитализирована в терапевтическое отделение в связи с выявленными изменениями в общем анализе крови:

Гемоглобин	119 г/л
Количество лейкоцитов	$1{,}9 \times 10^9$/л
Сегментоядерные нейтрофилы	8 %
Эозинофилы	1 %
Лимфоциты	87 %
Моноциты	4 %
Количество тромбоцитов	120×10^9/л

Проходит лечение по поводу рака молочной железы с положительной мутацией гена *BRCA*. Она перенесла лампэктомию по поводу рака с удалением подмышечных лимфатических узлов 2-го уровня. Проводилась комбинированная химиотерапия. Какой из перечисленных препаратов требуется этой пациентке?

1) Ванкомицин в течение 5 дней
2) Амоксициллин
3) Филграстим
4) Амфотерицин
5) Преднизолон

5. Через семь дней после начала индукционной химиотерапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у 56-летнего мужчины развивается нейтропения. Он чувствует себя хорошо, серьёзных сердечно-лёгочных заболеваний в анамнезе нет. Температура тела — 36,7 °C, артериальное давление —

110/65 мм рт. ст., ЧСС — 72 в минуту, частота дыхания — 14 в минуту. При осмотре кожи, головы и шеи, сердца, лёгких, живота и перириктальной области патологии не выявлено.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	90 г/л
Количество лейкоцитов	$0{,}9 \times 10^9$/л
Процент сегментоядерных нейтрофилов	50 %
Количество тромбоцитов	85×10^9/л

Какой из следующих препаратов рекомендуется для снижения вероятности осложнений у данного больного?

1) Каспофунгин
2) Левофлоксацин
3) Амоксициллин
4) Ванкомицин
5) В настоящее время профилактика не требуется

10. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

10.1. Общие представления

Геморрагический диатез — это повышенная склонность к патологической кровоточивости.

Этиология

1. Нарушения первичного гемостаза.

- **Заболевания тромбоцитов.**
  - Дефицит тромбоцитов.
  - Дисфункция тромбоцитов (тромбоцитопатия) — нарушения, которые приводят к дисфункциональной адгезии или агрегации тромбоцитов:
    - наследственные:
      - болезнь фон Виллебранда;
      - синдром Бернара — Сулье;
      - тромбастения Гланцмана;
    - приобретённые:
      - лекарственные средства — например, аспирин, НПВП, клопидогрел;
      - иммунная тромбоцитопеническая пурпура;
      - хроническая болезнь почек;
      - сердечно-лёгочное шунтирование.

2. Нарушения со стороны сосудистой стенки.

- Сосудистый геморрагический диатез (IgA-васкулит, наследственная геморрагическая телеангиэктазия).
- Тромботическая микроангиопатия (ГУС и ТТП).
- Состояния с нарушением синтеза коллагена (цинга, синдром Элерса — Данлоса).

3. Нарушения вторичного гемостаза (нарушения каскада свёртывания).

- **Внутренний путь:**
  - дефицит фактора VIII (гемофилия А);
  - дефицит фактора IX (гемофилия В);
  - дефицит фактора XI (гемофилия С).
- **Внешний путь:** дефицит фактора VII (аутосомно-рецессивное кровотечение, вызванное мутацией гена *F7*).

- **Оба пути:**
  - дефицит или ингибирование витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови II, VII, IX и X:
    - дефицит витамина К: например, синдром мальабсорбции, истощение кишечной флоры (после введения антибиотиков), кровотечение из-за дефицита витамина К у новорождённого;
    - терапия антагонистами витамина К (варфарином);
  - ингибирование факторов свёртывания аутоантителами (наиболее часто антифактора VIII);
  - диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВС);
  - нарушение продукции факторов свёртывания крови печенью (цирроз печени);
  - антикоагулянтная терапия.

4. Гиперфибринолиз.

Определение. Патологический, избыточный фибринолиз, приводящий к кровотечению.

Этиология

- Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (вторичная по отношению к дисфункции печени, сепсису и т. д.).
- Послеродовые осложнения.
- Лечение фибринолитиками.
- Операция на органах, богатых tPA, таких как простата и матка.
- Карцинома простаты (паранеопластическая).

Патогенез. Чрезмерная активность плазмина → повышенная деградация фибрина → нестабильность тромба и растворение вскоре после образования.

Диагностика

Анамнез

- **История настоящего заболевания:** подробные сведения о симптомах кровотечения.
- **Прошлая история болезни:**
  - в частности, расспрос о заболеваниях, которые могут влиять на гемостаз:
    - цирроз печени;
    - ХБП;
    - злокачественные новообразования;
    - аутоиммунные состояния (СКВ).
- **Семейный анамнез:** свидетельства или признаки, указывающие на наследственные нарушения свёртываемости крови.

- **Приём медикаментов:** антикоагулянты, антиагреганты.
- **Питание:** плохое питание может привести к дефициту витамина С (цинга) или дефициту витамина К.

Лабораторные исследования (таблица 19)

Таблица 19

Лабораторные данные о нарушениях свёртываемости крови

Дефекты	Нарушения	Тромбоциты	Время кровотечения	МНО	ПТВ	АЧТВ
Нарушения первичного гемостаза	Тромбоцитопения	↓	↑	Норма	Норма	Норма
	Дисфункция тромбоцитов (терапия аспирином)	Норма	↑	Норма	Норма	Норма
Нарушения вторичного гемостаза	Внешний путь (дефицит фактора VII)	Норма	Норма	↑	↑	Норма
	Внутренний путь (гемофилия, терапия гепарином)	Норма	Норма	Норма	Норма	↑
	Внутренние и внешние пути (дефицит витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови)	Норма	Норма	↑	↑	↑
	Гиперфибринолиз	Норма	Норма	↑	↑	↑
Нарушения, влияющие на первичный и вторичный гемостаз	Болезнь фон Виллебранда (ВБ)	Норма	↑	Норма	Норма	Норма / ↑
	Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВС)	↓	↑	↑	↑	↑

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение; ПТВ — протромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

- **Общий анализ крови:** можно обнаружить тромбоцитопению.
- **Мазок периферической крови:** при тромбоцитопатии могут быть выявлены тромбоциты неправильной формы.
- **Исследования коагуляции:**
  - **ПТВ** (протромбиновое время) — увеличивается при нарушениях, влияющих на внешний путь и/или общий путь гемостаза;
  - **МНО** (международное нормализованное отношение) — отношение протромбинового времени пациента к нормальному (контрольному) значению ПТВ;

- **АЧТВ** (активированное частичное тромбопластиновое время) — пролонгировано при нарушениях, которые влияют на внутренний путь и/или общий путь гемостаза.

• **Время кровотечения:** увеличивается при нарушении первичного гемостаза.

• **Другие методы:**
- функциональные пробы печени и почечные пробы;
- смешанные исследования (при подозрении на аутоантитела).

Клинические признаки (таблица 20)

Таблица 20

Клинические особенности нарушений свёртываемости крови

Тип нарушений	Начало кровотечения	Проявления
Первичные нарушения гемостаза	Сразу после травмы	Кровотечение слизистых оболочек: • носовое кровотечение; • кровоточащие дёсны; • желудочно-кишечное кровотечение Кожные и подкожные кровотечения: • петехии; • пурпура; • поверхностные экхимозы; • лёгкие синяки Меноррагия Длительное и обильное кровотечение после операции
Вторичные нарушения гемостаза	С задержкой (от нескольких минут до часов после травмы)	Кровотечение из глубоких тканей: • гемартроз (особенно при гемофилии); • гематомы Большие пальпируемые экхимозы
Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание	Зависит от основной причины	Симптомы кровотечения могут включать: • петехиальное кровотечение; • экхимозы; • кровотечение из хирургических ран и внутривенных линий Симптомы гиперкоагуляции

Тщательное медицинское обследование важно для диагностики нарушений свёртываемости крови и должно включать осмотр всей кожи, слизистых оболочек (особенно ротовой полости) и суставов.

Лечение

• **Переливание компонентов крови:**
- переливание тромбоцитов (при тромбоцитопении);

- свежезамороженная плазма (содержит все факторы свёртывания);
- криопреципитат [содержит фибриноген, фактор VIII, фактор XIII, фактор Виллебранда (фВБ) и фибронектин];
- концентрат протромбинового комплекса (при тяжёлом дефиците витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови или передозировке варфарина).

- **Замещение специфических факторов свёртывания:**
  - факторы VIII, IX или XI (при гемофилии);
  - концентраты, содержащие фВБ и фактор VIII (при болезни Виллебранда).
- **Медикаментозная терапия.**
  - Антифибринолитики (для гиперфибринолиза):
    - транексамовая кислота — синтетический аналог лизина и ингибитор плазминогена с антифибринолитическим действием;
    - аминокапроновая кислота — производное лизина и ингибитор активаторов плазминогена и плазмина с антифибринолитическим действием.
  - Назначение витамина К (при тяжёлом дефиците витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови или передозировке варфарина).
  - Десмопрессин (для болезни Виллебранда I типа).
  - Прекращение приёма антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитов.

10.2. **Гемофилия**

Гемофилия является нарушениями свёртываемости крови и, следовательно, может привести к серьёзным кровотечениям. В большинстве случаев эти нарушения являются наследственными. Существует три типа гемофилии, определяемых на основе дефицита фактора свёртывания: гемофилия А (фактор VIII), гемофилия В (фактор IX) и гемофилия С (фактор XI). Все типы приводят к нарушению вторичного гемостаза (плазматической коагуляции), что проявляется повышением активированного частичного тромбопластинового времени.

Гемофилия проявляется гемартрозом (кровотечением в суставы) и мышечными или мягкотканными гематомами. В зависимости от активности фактора свёртывания крови кровотечение может возникать спонтанно или в ответ на травму различной степени тяжести.

Повторный гемартроз может в конечном итоге привести к разрушению сустава — серьёзному долгосрочному осложнению гемофилии.

Диагностика основана на сборе анамнеза пациента и сочетании полуколичественных и количественных измерений активности фактора свёртывания крови. Тяжёлая гемофилия (активность фермента < 1%) лечится профилактическим замещением факторов свёртывания, в то время как лёгкая гемофилия А, в частности, может также лечиться десмопрессином — синтетическим аналогом вазопрессина.

Этиология. Гемофилия вызывается Х-сцепленным рецессивным дефектом (наследственной или спонтанной мутацией) или продукцией антител против факторов свёртывания крови.

- Гемофилия А (дефицит фактора VIII): около 80% случаев.
- Гемофилия В (дефицит фактора IX): ~ 20% случаев.
- Гемофилия С (дефицит фактора XI): очень редко (повышенная частота среди еврейского населения ашкенази); обусловлена аутосомно-рецессивным дефектом.

Клинические особенности

- Спонтанное кровотечение или отсроченное кровотечение (суставы, мышечные и мягкие ткани, слизистые оболочки) в ответ на разную степень травмы.
  - Повторяющийся гемартроз (коленного сустава) → гемофильная артропатия (то есть разрушение сустава вследствие повторного гемартроза):
    - обычно развивается в раннем взрослом возрасте;
    - чаще всего поражаются колени, лодыжки и локти.
  - Повторяющиеся синяки или гематомы.
  - Кровотечение слизистой оболочки полости рта, носовое кровотечение, обильное кровотечение после небольших процедур (процедуры у стоматолога).
  - Гемофилия С обычно не проявляется спонтанным кровотечением, гемартрозом или глубоким тканевым кровотечением.
- Другие места/симптомы кровоизлияния:
  - кровотечение слизистой оболочки;
  - ЦНС (головная боль, ригидность затылочных мышц);
  - желудочно-кишечный тракт (мелена, кровавая рвота);
  - мочеполовая система (гематурия).
- У женщин-носителей могут проявляться лёгкие симптомы.
- Степень кровоточивости и, следовательно, тяжесть гемофилии зависят от уровня активности остаточного фактора; нормальная активность > 50% (таблица 21).

Таблица 21

Степени тяжести гемофилии

Степень тяжести	Клинические признаки	Активность фактора VIII или IX
Лёгкая гемофилия	Гематомы после тяжёлой травмы	> 5 % до < 50 %
Умеренная гемофилия	Гематомы после лёгкой травмы	≥ 1 % до 5 %
Тяжёлая гемофилия	Спонтанные гематомы	< 1 %

Примеры формулировки диагноза

Гемофилия А, тяжёлое течение. Состояние после черепно-мозговой травмы. Рецидивирующее кровотечение. Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия лёгкой степени.

Приобретённая форма дефицита фактора свёртывания крови VIII, впервые выявленная; распространённый рецидивирующий геморрагический синдром гематомного типа. Анемия лёгкой степени (постгеморрагическая).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D66 Наследственный дефицит фактора VIII

D67 Наследственный дефицит фактора IX

Диагностика

- История болезни пациента и его семьи.
- Генетическое тестирование.
- Скрининг:
  - протромбиновое время — нормальное;
  - количество тромбоцитов — нормальное;
  - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — обычно увеличивается.
- Если АЧТВ удлинено → исследование со смешиванием.
- Если исследование со смешиванием является положительным (или если пациент / семейный анамнез сильно позитивен) → количественная оценка уровней факторной активности.

Лечение

- Замещение факторов свёртывания крови:
  - лёгкая или умеренная гемофилия — при необходимости (травма или хирургическое вмешательство);

- тяжёлая гемофилия — профилактически (дополнительная замена может потребоваться, например, при травме);
- заместительная терапия:
  - концентрат фактора VIII для лечения гемофилии А;
  - концентрат фактора IX для лечения гемофилии В;
  - концентрат фактора XI для лечения гемофилии С;
  - десмопрессин:
    - показания: лёгкая форма гемофилии А;
    - синтетический аналог вазопрессина;
    - провоцирует высвобождение vWF из эндотелиальных клеток, что приводит к повышению концентрации фактора VIII в плазме крови.

• Антифибринолитическая терапия (ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота):
- используется в дополнение к факторному замещению (если проводятся стоматологические вмешательства);
- подавляет разрушение тромбов, чтобы снизить риск кровотечения.

• Эмицизумаб:
- описание: гуманизированное моноклональное биспецифическое антитело, снижающее риск развития кровотечений;
- терапевтическое применение: гемофилия А;
- механизм действия: мостики активируют фактор IX и фактор X путём связывания с обоими факторами (замещая фактор VIII) → активация фактора X → восстановление каскада свёртывания крови.

10.3. **Иммунная тромбоцитопения**

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это тип тромбоцитопении, характеризующийся образованием аутоантител против тромбоцитов. ИТП может быть первичным заболеванием или возникать вторично по отношению к известному триггеру (СКВ, ВИЧ, гепатит С, лекарства). У детей это заболевание обычно рассматривается как заболевание после вирусной инфекции, а у взрослых — как хроническое заболевание. У большинства пациентов симптомы отсутствуют, однако иногда могут наблюдаться незначительные кожно-слизистые кровотечения (петехии, пурпура, носовое кровотечение) или, реже, сильные кровотечения (желудочно-кишечное кровотечение или внутричерепное кровоизлияние). Рекомендации по лечению определяются в зависимости от наличия и тяжести симптомов. Медикаментозная терапия первой линии состоит из глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина или анти-D иммуноглобулина и показана пациентам с не-

опасными для жизни симптомами, влияющими на качество их жизни, а также взрослым с незначительными симптомами или отсутствием симптомов и количеством тромбоцитов ниже 30×10^9/л. Детей с незначительными симптомами или их отсутствием следует лечить в стационаре независимо от количества тромбоцитов. Лечение второй линии (то есть агонисты рецепторов тромбопоэтина, ритуксимаб, спленэктомия) требуется в рефрактерных, стойких или хронических случаях. Пациенты с опасным для жизни кровотечением, неврологическими симптомами или пациенты, требующие срочного хирургического вмешательства, должны получать немедленную комбинированную медикаментозную терапию (глюкокортикоиды плюс внутривенный иммуноглобулин) наряду с переливанием тромбоцитов и хирургическим вмешательством, если оно необходимо.

Определение

- **Первичная иммунная тромбоцитопения** — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией ($< 100 \times 10^9$/л) без известной провоцирующей причины.
- **Вторичная иммунная тромбоцитопения** — аутоиммунное гематологическое заболевание, вызывающее изолированную тромбоцитопению, вторичную по отношению к известному триггеру.
- **Впервые выявленная ИТП** — все случаи заболевания в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза.
- **Стойкая ИТП** — ИТП продолжительностью 3–12 месяцев.
- **Хроническая ИТП** — ИТП продолжительностью > 12 месяцев.

Этиология

- Первичная ИТП — идиопатическая.
- Вторичная ИТП — ассоциированная с лимфомой, лейкозом (особенно ХЛЛ), СКВ, ВИЧ, вирусным гепатитом С (ВГС), реакциями на лекарственные препараты.

Патогенез. Антитромбоцитарные антитела (IgG, направленные против GpIIb/IIIa, GpIb/IX) связываются с поверхностными белками на тромбоцитах → секвестрация селезёнкой и печенью → ↓ количества тромбоцитов → повышается количество мегакариоцитов в костном мозге и продукция тромбоцитов.

Клинические признаки. Клинические признаки коррелируют с количеством тромбоцитов.

- Наиболее часто:
  - бессимптомно;
  - спленомегалия обычно отсутствует.
- Незначительное кожно-слизистое кровотечение (реже):

- кожа: например, синяки, петехии, пурпура;
- слизистые: например, лёгкое носовое кровотечение, кровоточивость дёсен.

- Другие локализации кровотечений (редко):
  - желудочно-кишечный тракт: мелена;
  - мочеполовой системы: гематурия, меноррагия;
  - ЦНС: признаки внутричерепного кровоизлияния;
  - длительное или чрезмерное травматическое или хирургическое кровотечение.
- Спленомегалия не характерна для ИТП.

Примеры формулировки диагноза

Аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (АИТП) в сочетании с иммунной гемолитической анемией (синдром Фишера — Эванса) тяжёлой степени тяжести, рефрактерный вариант, стероидорезистентность.

Ревматоидный полиартрит, серопозитивный, поздняя стадия, высокая активность, Rg II стадия; ревматоидный васкулит; вторичный АФС; тромбоз бедренной и подколенной вен справа. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

D69.4 Тромбоцитопении

D69.5 Вторичная тромбоцитопения

D69.6 Тромбоцитопения неуточнённая

Диагностика. ИТП — это диагноз исключения; у пациентов обычно низкое количество тромбоцитов без каких-либо других отклонений.

Лабораторные исследования

Рутинные исследования

- Общий анализ крови: ↓ количества тромбоцитов ($< 100 \times 10^9$/л).
- Время кровотечения: может быть увеличено.
- Мазок периферической крови: от нормальных до больших тромбоцитов.

Дополнительные исследования

- Все взрослые: скрининг на ВИЧ и ВГС.
- Биопсия костного мозга:
  - рассмотреть в атипичных случаях или при диагностической неопределённости;
  - результаты: нормальные или ↑ мегакариоцитов.

Лечение (таблица 22)

Таблица 22

Подходы к ведению пациентов с идиопатической тромбоцитопенией

Управление	Недавно диагностированная ИТП	Стойкая или хроническая ИТП
Все пациенты	• Выявить и лечить первопричину • Рассмотрите возможность прекращения приёма лекарств, нарушающих функцию тромбоцитов, например, НПВП	
Пациенты, нуждающиеся в неотложной помощи: • опасное для жизни кровотечение; • острые неврологические особенности; • ожидается срочная операция или инвазивная процедура	• При кровотечении попытайтесь контролировать кровообращение • Начать комбинированную терапию: ▪ глюкокортикоиды: например, преднизолон; ▪ + внутривенный иммуноглобулин; ▪ + переливание тромбоцитарной массы по мере необходимости • Если нет ответа, рассмотреть приём агонистов рецепторов тромбопоэтина (TPO-RA), например, ромиплостим	
Пациенты: • нет симптомов; • только незначительное кожно-слизистое кровотечение	• Консервативное лечение предпочтительно: ▪ взрослые с количеством тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$/л; ▪ дети с любым количеством тромбоцитов • Медикаментозная терапия первой линии: показана взрослым с количеством тромбоцитов $< 30 \times 10^9$/л	• Рассмотрите последующие варианты лечения в зависимости от индивидуальных факторов пациента
Пациенты: значительное, неопасное для жизни кровотечение слизистой оболочки	• Лечебная терапия первой линии: ▪ показана для взрослых; ▪ можно рассматривать у детей • Рассмотрите возможность последующего лечения, если лечение препаратами первой линии не даёт результатов	
Диспозиция	• Следует рассмотреть вопрос о госпитализации: ▪ пациенты, нуждающиеся в неотложной помощи; ▪ пациенты со значительными функциональными нарушениями или риском значительного кровотечения ▪ бессимптомные или минимальные симптомы у взрослых с количеством тромбоцитов $< 20 \times 10^9$/л • Амбулаторное ведение пациентов с гематологическим наблюдением подходит: ▪ пациенты, получающие консервативное лечение; ▪ взрослые без симптомов или с минимальными симптомами, получающие медикаментозную терапию первой линии, и количество тромбоцитов $20–30 \times 10^9$/л	• Обычно можно лечить амбулаторно независимо от уровня тромбоцитов • Рассмотрите возможность госпитализации при значительном функциональном нарушении или необходимости неотложной помощи

Консервативное лечение

- Показания к наблюдению:
  - дети — без симптомов или с лёгкими кожно-слизистыми кровотечениями при любом количестве тромбоцитов;
  - взрослые — нет симптомов или незначительные кровотечения кожи и слизистых оболочек с числом тромбоцитов от $\geq 30 \times 10^9$/л;
  - все пациенты — обращение к гематологу для регулярного наблюдения и консультирования по поводу риска кровотечения.

Медикаментозная терапия первой линии

- Предпочтительно — глюкокортикоиды:
  - преднизолон;
  - дексаметазон.
- Альтернативы: при противопоказаниях, отсутствии ответа или непереносимости кортикостероидов.
  - Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)
  - или анти-Rho (D) иммуноглобулин:
    - риск внутрисосудистого гемолиза;
    - внутрибольничное наблюдение: рекомендуется не менее 8 часов после приёма;
    - общий анализ мочи на гематурию и гемоглобинурию до начала терапии и через 2 и 4 часа после приёма.
  - Побочные эффекты:
    - ВВИГ: тромбоз, асептический менингит, инфузионные реакции;
    - иммуноглобулин против Rho (D): внутрисосудистый гемолиз, который может вызвать анемию, полиорганную дисфункцию, острое повреждение почек (ОПП), почечную недостаточность, ДВС-синдром.

Иммуноглобулин анти-Rho (D) может вызывать потенциально смертельный внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ИТП. Рекомендуется тщательный мониторинг.

Альтернативные варианты лечения

Следующие варианты следует рассмотреть после консультации со специалистом для пациентов с впервые диагностированной ИТП, резистентной к медикаментозной терапии первой линии, или персистирующей/хронической ИТП.

- Агонисты рецепторов тромбопоэтина (TPO-RA): увеличивают продукцию тромбоцитов за счёт стимуляции мегакариоцитов в костном мозге:
  - ромиплостим;
  - элтромбопаг;
  - аватромбопаг.

- Ритуксимаб.
- Спленэктомия:
  - показания:
    - лечение резистентной тромбоцитопении > 12 месяцев;
    - сильное кровотечение, не поддающееся никакому другому лечению;
  - процедура: предпочтительна минимально инвазивная лапароскопическая операция.

10.4. IgA-**васкулит**

IgA-васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шёнлейна — Геноха) — васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы).

Этиология. Этиологический фактор неизвестен, мультифакторное заболевание.

Предрасполагающие факторы

- Предшествующая инфекция:
  - до 90% случаев предшествовала вирусная или бактериальная инфекция;
  - чаще всего инфекции верхних дыхательных путей, вызываемые стрептококками группы А;
  - также возможны инфекции желудочно-кишечного тракта.
- Генетическая предрасположенность.
- IgA-нефропатия.
- Лекарства (некоторые антибиотики и антиаритмические средства) и вакцины (жёлтая лихорадка, холера).

Патогенез. Предполагаемый патофизиологический механизм: воздействие аллергена/антигена (инфекция, лекарства) → стимуляция выработки IgA → отложение иммунных комплексов IgA в стенках сосудов (в коже, желудочно-кишечном тракте, суставах, почках) → активация комплемента → сосудистая система: воспаление и повреждение.

Клинические признаки

- Симптомы часто появляются через 1–3 недели после инфекции, обычно поражая верхние дыхательные пути.
- Кожа (~ 100% случаев).
  - Для кожного синдрома характерна пальпируемая пурпура — слегка возвышающиеся кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией. Сыпь наблюдается у всех больных и является обя-

зательным диагностическим критерием IgA-васкулита. Характер высыпаний проявляется папулёзно-геморрагическими элементами 2–5 мм, с тенденцией к слиянию. Сыпь всегда симметрична, не исчезает при надавливании, может оставлять после себя пигментацию. Типичная её локализация — на коже разгибательных поверхностей крупных суставов нижних конечностей, области ягодиц. Характерной особенностью сыпи является ортостатизм: возобновление высыпаний в вертикальном положении, после стояния и ходьбы.

- Суставы (~ 75 % случаев): артриты/артралгии, наиболее распространённые в лодыжках и коленях.
- Желудочно-кишечный тракт (~ 60 % случаев):
  - коликообразная боль в животе (может быть достаточно сильной, имитировать острый живот);
  - может вызвать инвагинацию;
  - кровавый стул или мелена;
  - тошнота/рвота.
- Почки (~ 50 % случаев): нефрит с признаками и симптомами нефритического синдрома.
- Другие органы:
  - мошонка (опухоль мошонки, боль);
  - центральная и периферическая нервная система (головные боли, судороги, очаговые неврологические нарушения, атаксия, внутримозговое кровоизлияние, центральная и периферическая невропатия);
  - дыхательные пути (интерстициальные изменения в лёгких, лёгочное кровотечение);
  - в редких случаях — глаза (кератит, увеит).

Примеры формулировки диагноза

IgA-васкулит, кожно-суставная, абдоминальная форма, тяжёлое течение.

IgA-васкулит с поражением кожи и почек (нефротический синдром). Цитостатическая терапия (с 07.02.2021). Нефробиопсия (21.04.2021). Хроническая болезнь почек 2-й стадии. Альбуминурия 3.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D69.0 Пурпура Геноха(-Шенлейна)

Диагностика. IgA-васкулит — это клинический диагноз, специфических лабораторных тестов не существует. Однако они могут быть полезны для дифференциального диагноза у пациентов, проявляющих только один или два из четырёх симптомов. Лабораторные тесты также полезны для кон-

троля степени поражения почек, что помогает определить прогноз. Окончательный диагноз в неопределённых случаях ставится с помощью **биопсии**.

Лабораторные тесты

- ОАК:
  - ↑ количества тромбоцитов;
  - ↑ количества лейкоцитов;
  - ↓ гемоглобина;
  - ↑ СОЭ.
- Биохимия крови:
  - ↑ креатинина и/или мочевины крови;
  - электролитный дисбаланс;
  - ↑ СРБ.
- Сывороточные антитела и комплемент:
  - ↑ IgA в сыворотке;
  - доказательства циркулирующих иммунных комплексов IgA;
  - ревматоидный фактор;
  - в случае предшествующей стрептококковой инфекции — титры антистрептолизина О (АСЛО).
- Общий анализ мочи для оценки возможного заболевания почек:
  - гематурия, цилиндрурия, протеинурия.

Визуализация

- Показания: выполняется у пациентов с выраженным абдоминальным синдромом для исключения перфорации стенки толстой или тонкой кишки.
- Методы: УЗИ/КТ брюшной полости.

Биопсия

- Ключевую роль в подтверждении клинического диагноза играет биопсия кожи и/или почек, реже — других органов, с обязательным проведением иммуногистохимического исследования (таблица 23).

Таблица 23

Дифференциальный диагноз

Клиника	Дифференциальный диагноз	Отличительные признаки
Пурпура	• Гиперчувствительный васкулит	• Отсутствие отложений IgA при биопсии
	• Васкулиты мелких сосудов: ▪ гранулематоз Вегенера; ▪ эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ▪ микроскопический полиангиит; ▪ системная красная волчанка	• Отсутствие отложений IgA при биопсии • Связан со специфическими антителами (МПО-АНЦА)

Окончание таблицы 23

Клиника	Дифференциальный диагноз	Отличительные признаки
Пурпура	• Коагулопатии (гемофилия А)	• Исследования аномальной коагуляции (↑ АЧТВ, ↓ фактора VIII)
	• Иммунная тромбоцитопения • Гемолитико-уремический синдром	• Низкое количество тромбоцитов • Непальпируемая пурпура
	• Менингококковая септицемия • Острый лейкоз	• Низкое количество тромбоцитов • Исследования коагулограммы (↑ ПТВ)
Артрит/ артралгии	• Аутоиммунные заболевания: ▪ СКВ; ▪ ювенильный идиопатический артрит (ЮИА); ▪ ревматическая лихорадка	• Отсутствие отложений IgA при биопсии • Связан со специфическими антителами (антитела к нДНК)
	• Септический артрит	• Артрит, как правило, в единственном суставе
	• Реактивный артрит	• Нет сыпи, болей в животе или почечных симптомов

- Кожа:
  - картина лейкоцитокластического васкулита: фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная инфильтрация нейтрофилами с их распадом и образованием лейкоцитарного детрита;
  - фиксация в сосудистой стенке IgA-содержащих иммунных комплексов, обнаруживаемых при иммуногистохимическом исследовании.
- Почки:
  - мезангиальные отложения IgA;
  - комплемент C3 и фибрин.

Осложнения

- **Почки:**
  - в некоторых случаях нефрит может прогрессировать до нефротического синдрома;
  - серьёзное осложнение — быстро прогрессирующий гломерулонефрит.
- **Желудочно-кишечный тракт:**
  - инфаркт тонкой кишки или перфорация;
  - инвагинация.

Лечение. Большинство случаев заболевания требует только поддерживающей терапии (обезболивания) с регулярным амбулаторным наблюдением. Тяжёлая форма требует госпитализации и интенсивной терапии.

Лёгкая степень

- Амбулаторное лечение.
- НПВП для снятия боли, отдых, обильное питьё.
- Прекращение приёма препарата с подозрением на преципитацию, если это возможно.

Тяжёлое заболевание

- Стационарное лечение.
- Системные глюкокортикоиды при сильной боли в животе, не купируемой НПВП.
- Внутривенная инфузионная терапия.
- В случае тяжёлого поражения почек:
  - пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно;
  - почечная трансплантация в терминальной стадии почечной болезни (ХПН);
  - острый диализ при остром повреждении почек;
  - антигипертензивные средства при артериальной гипертензии;
  - ограничение потребления соли.

10.5. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера — Вебера)

Определение. Наследственная системная васкулопатия, характеризующаяся телеангиэктазией на коже и слизистых оболочках, особенно в области лица (нос, губы, язык).

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Патогенез. Мутации в генах, которые кодируют рецепторы TGF-β (эндоглин или ALK-1) → структурные дефекты в стенке сосуда → образование малых и больших артериовенозных шунтов.

Клиническая картина

- Рецидивирующие носовые кровотечения.
- Телеангиэктазии с участием кожи и слизистых оболочек (в том числе желудочно-кишечного тракта).
- Цианоз.

Примеры формулировки диагноза

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, тяжёлое течение. Рецидивирующие носовые и желудочно-кишечные кровотечения. Множественные телеангиэктазии. Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжёлой степени тяжести.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

I78.0 Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Диагноз

- Диагностические критерии Кюрасао:
  - носовое кровотечение;
  - телеангиэктазии;
  - признаки поражения внутренних органов (лёгочных, желудочно-кишечных, церебральных).
- Генетическое тестирование.

Лечение

- Лечение носовых кровотечений.
- Телеангиэктазии кожи можно лечить с помощью лазерной терапии или инъекций склерозирующих веществ.
- Эмболизация — для лечения крупных атриовентрикулярных свищей в лёгких и печени.

Осложнения

- Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом.
- Парадоксальная эмболия → абсцесс головного мозга и/или инсульт.
- Хроническое желудочно-кишечное кровотечение и/или гематурия → анемия.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Через восемь дней после резекции сигмовидной кишки по поводу острого дивертикулита у мужчины 61 года появились боли в левом боку. За исключением нескольких госпитализаций по поводу алкогольной абстиненции, у него нет указаний на серьёзные заболевания. В настоящее время назначены цефепим внутривенно и морфин. Температура тела — 36,9 °C, пульс — 89 ударов в минуту, артериальное давление — 118/75 мм рт. ст. При осмотре брюшной полости виден хорошо заживающий разрез с минимальным серозным отделяемым. При осмотре кожи обнаруживаются диффузные телеангиэктазии, большая гематома на левом боку, многочисленные кровоподтёки на животе и конечностях. У пациента отмечена боль при разгибании левого бедра.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	84 г/л
Средний корпускулярный объём	102 мкм^3
Количество лейкоцитов	$8{,}2 \times 10^9$/л
Количество тромбоцитов	170×10^9/л
Время кровотечения	4 мин (N = 2–7)
Протромбиновое время	26 с
АЧТВ	39 с

Что из следующего является наиболее вероятной основной причиной текущих симптомов этого пациента?

1) Нарушение активации фактора VII
2) Дефицит фактора VIII
3) Снижение синтеза антитромбина
4) Повышенное образование продуктов деградации фибрина
5) Дефицит фолиевой кислоты

2. Женщина 54 лет поступила в приёмное отделение с жалобами на резкую боль в груди и одышку в течение 1 суток. Температура тела — 37,8 °C, пульс — 110 ударов в минуту, ЧДД — 30 в минуту, артериальное давление — 86/70 мм рт. ст. КТ-ангиография грудной клетки показывает большой эмбол в правой лёгочной артерии. Проводят фармакотерапию тканевым активатором плазминогена. Через шесть часов у неё появляются правосторонняя слабость и невнятная речь. Лабораторные исследования показывают повышенное протромбиновое и частичное тромбопластиновое время и нормальное время кровотечения. КТ головы показывает большое левостороннее внутричерепное кровоизлияние. Применение какого из нижеперечисленных препаратов наиболее целесообразно для лечения приобретённой коагулопатии у этой пациентки?

1) Протамина сульфат
2) Транексамовая кислота
3) Витамин К
4) Десмопрессин
5) Дицинон

3. Ранее здоровый 18-летний молодой человек доставлен в приёмное отделение многопрофильной больницы с отсроченным кровотечением из дё-

сен после удаления зуба. Несколько марлевых турунд было применено с минимальным эффектом. В анамнезе отмечались лёгкие синяки. Семейный анамнез ничем не примечателен, за исключением дяди по материнской линии, у которого были лёгкие синяки и припухлости суставов.

Лабораторные показатели:

Гематокрит	36 %
Количество тромбоцитов	170×10^9/л
Протромбиновое время	13 с
Активированное частичное тромбопластиновое время	65 с
Время кровотечения	5 мин (N = 2–7)

Мазок периферической крови показывает тромбоциты нормального размера. Какой из следующих диагнозов наиболее вероятен?

1) Болезнь фон Виллебранда
2) Тромбастения Гланцмана
3) Гемофилия
4) Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови
5) Иммунная тромбоцитопения

4. 33-летняя женщина приходит к врачу в связи с кровотечением из дёсен в течение 2 недель. Эти эпизоды происходят спонтанно. У неё также были пурпурные геморрагические высыпания на ногах в течение 2 месяцев. На прошлой неделе у неё был один эпизод гематурии и водянистой диареи, которые разрешились без лечения. Имеет лёгкую интермиттирующую бронхиальную астму. У её родного брата — гемофилия. Использует ингалятор фенотерол по требованию. Температура тела — 36,9 °C, пульс — 88 ударов в минуту, ЧДД — 14 в минуту, артериальное давление — 122/74 мм рт. ст. Сердечно-лёгочное обследование не выявило никаких отклонений. Живот мягкий и безболезненный, печень и селезёнка не увеличены. При осмотре ротоглотки обнаруживается кровоточивость дёсен. Имеются петехии на шее и правой верхней конечности и пурпура на обеих нижних конечностях.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	133 мг/л
Средний корпускулярный объём	94 мкм^3
Количество лейкоцитов	$8{,}8 \times 10^9$/л
Количество тромбоцитов	18×10^9/л
Время кровотечения	9 мин (N = 2–7)

Протромбиновое время	14 с (МНО = 0,9)
Активированное частичное тромбопластиновое время	35 с
Глюкоза	5,4 ммоль/л
Креатинин	88 мкмоль/л

Какой из перечисленных ниже механизмов лежит в основе симптомов данной пациентки?

1) Недостаток фактора фон Виллебранда
2) Шига-подобный токсин
3) Инфильтрация костного мозга клоном клеток
4) Лекарственная коагулопатия
5) IgG антитела против тромбоцитов

5. 22-летняя женщина приходит к врачу в связи с 4-месячным анамнезом обильного менструального кровотечения, которое часто требует от неё менять гигиенические прокладки каждые 6 часов. Менструации раньше проходили с регулярными 28-дневными интервалами. Мазок Папаниколау 1 год назад не выявил никаких отклонений. Анамнез ничем не примечателен. Имеет одного полового партнёра. Прививки сделаны по плану. В семейном анамнезе нет указаний на нарушения свёртываемости крови. Жизненные показатели в пределах нормы. Живот мягкий и безболезненный, гепатоспленомегалии нет. Выявляются многочисленные петехии на нижних конечностях с обеих сторон.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	124 г/л
Количество лейкоцитов	$6{,}7 \times 10^9$/л
Количество тромбоцитов	21×10^9/л
Протромбиновое время	14 с
Активированное частичное тромбопластиновое время	32 с
РНК гепатита С	Отрицательный
Антитела к гепатиту С	Отрицательные
Антитела к ВИЧ	Отрицательные
Антинуклеарные антитела	1 : 80
Антитела против dsDNA	Положительный
Группа крови	AB, Rh-положительный

Мазок крови показывает низкое количество циркулирующих тромбоцитов нормального размера и морфологии. Тест на беременность отрицательный. Какой из следующих шагов является наиболее подходящим в ведении пациентки?

1) Спленэктомия
2) Назначение глюкокортикоидов
3) Биопсия эндометрия
4) Назначение комбинированной гормональной контрацепции
5) Плазмообменная терапия

6. Мужчина, 18 лет, доставлен в приёмное отделение в связи с жалобами на коликообразные боли в животе и рвоту в течение 1 дня. Отметил боли в горле 2 недели назад. Температура тела — 37,0 °С, пульс — 100 ударов в минуту, ЧДД — 28 в минуту, артериальное давление — 140/95 мм рт. ст. При осмотре нижних конечностей обнаруживаются небелеющие приподнятые эритематозные высыпания. Живот мягкий, безболезненный. Выслушивается обильная кишечная перистальтика. Обе лодыжки опухшие, объём движений ограничен из-за боли.

Лабораторные показатели:

Гемоглобин	131 г/л
Количество лейкоцитов	$9{,}8 \times 10^9$/л
Количество тромбоцитов	265×10^9/л
Глюкоза	4,5 ммоль/л

Антинуклеарные антитела отрицательные.

Моча: глюкоза — отрицательно, белок — отрицательно, эритроциты 2+.

Анализ кала на скрытую кровь положительный.

Что из следующего является наиболее вероятной причиной этих результатов?

1) P-ANCA васкулит мелких сосудов
2) Микротромбоз мелких сосудов
3) Неполная облитерация желточного протока
4) Диссеминированная инфекция грамотрицательными кокками
5) Отложение иммунных комплексов IgA

7. Женщина 30 лет обратилась к врачу по поводу эпизодических носовых кровотечений и кровоточивости дёсен в течение последних 2 недель. В анамнезе у неё нет серьёзных заболеваний, и она не принимает никаких лекарственных препаратов. Она ведёт половую жизнь с двумя партнёрами и непостоянно использует презервативы. Жизненно важные показатели

в пределах нормы. При осмотре обнаруживаются точечные небледные пятна на груди. В остальном обследование не показывает отклонений. Концентрация гемоглобина — 131 г/л, количество лейкоцитов — $6{,}6 \times 10^9$/л, количество тромбоцитов — 28×10^9/л. Мазок периферической крови показывает сниженное количество тромбоцитов с нормальной морфологией. Тест на ВИЧ отрицательный. Что из перечисленного является наиболее подходящим следующим диагностическим этапом?

1) Бактериологический посев крови
2) Тестирование D-димера
3) Анализ на антитела к вирусному гепатиту С
4) Биопсия костного мозга
5) Исследование агрегации тромбоцитов

8. 76-летний мужчина обратился к врачу с жалобами на лёгкие кровоподтёки на протяжении последних 2 недель. Один год назад перенёс инфаркт миокарда. У него также гипертоническая болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фибрилляция предсердий и остеопения. Он сообщает, что 3 недели назад был на приёме у гастроэнтеролога. Принимает варфарин, лизиноприл, омепразол и аторвастатин. Он изменил свою диету после инфаркта миокарда, включив в неё больше зелёных листовых овощей. Он выпивает 4–5 больших чашек кофе в день, курит полпачки сигарет в день, но не употребляет алкоголь. Жизненные показатели в пределах нормы. Физикальное обследование показывает диффузные экхимозы вдоль предплечий с обеих сторон. Что из следующего является наиболее вероятной причиной симптомов у этого пациента?

1) Лизиноприл
2) Омепразол
3) Аторвастатин
4) Табакокурение
5) Употребление кофе

9. 77-летний мужчина доставлен в отделение интенсивной терапии из-за болезненных увеличивающихся синяков и изъязвлений кожи на бёдрах и наружных половых органах в течение 1 дня. Имеет сахарный диабет 2-го типа, митральную недостаточность и фибрилляцию предсердий. Три дня назад ему назначили варфарин. Принимает метформин и лизиноприл. Температура тела — 37,8 °С, пульс — 108 ударов в минуту, ЧСС — 120 ударов в минуту, артериальное давление — 155/89 мм рт. ст. Осмотр кожи показывает большую пурпуру, геморрагические буллы и участки некроза кожи на передней поверхности ног, ягодичной области и половых органах. Какой из следующих препаратов следует экстренно назначить пациенту?

1) Транексамовая кислота

2) Преднизолон
3) Внутривенный иммуноглобулин
4) Концентрат протеина С
5) Ванкомицин

10. 28-летняя женщина обращается к врачу из-за повторяющихся эпизодов кровотечений из носа и дёсен в течение последней недели. Эти эпизоды возникают спонтанно и разрешаются при местной тампонаде. У неё также был 1 эпизод крови в моче 2 дня назад. При осмотре обнаруживаются точечные, неблестящие, красноватые пятна на шее, груди и нижних конечностях. Количество лейкоцитов — $8{,}6 \times 10^9$/л, концентрация гемоглобина — 129 г/л, тромбоцитов — 26×10^9/л. Мазок периферической крови показывает уменьшенное количество тромбоцитов с нормальной морфологией. Какой из следующих результатов, скорее всего, покажет исследование биопсии костного мозга у этой пациентки?

1) Эритроидная гиперплазия
2) Кольчатые сидеробласты
3) Отсутствие кроветворных клеток
4) Гиперплазия мегакариоцитов
5) Инфильтрация плазматическими клетками

11. ТРОМБОФИЛИИ

Определение. Наследственные (генетически обусловленные) и приобретённые (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов.

Этиология. Развитие тромбоэмболии является многофакторным и чаще провоцируется традиционными факторами риска, чем наследственной или приобретённой тромбофилией. У одного пациента может быть несколько основных состояний или факторов риска (как наследственных, так и приобретённых), что может привести к более высокому кумулятивному риску тромбоэмболии.

Традиционные факторы риска тромбоэмболических заболеваний
Венозный тромбоз

- *Сильные:* травмы, переломы, большие ортопедические операции, онкологические операции, иммобилизация в сочетании с другими факторами риска.
- *Умеренные:* неонкологические хирургические вмешательства, экзогенные эстрогены [комбинированная гормональная контрацепция (КГК), заместительная гормональная терапия (ЗГТ)], беременность и послеродовой период, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) в анамнезе.
- *Слабые:* пожилой возраст, длительные путешествия, постельный режим (> 3 дней), метаболический синдром.

Артериальный тромбоз

- Курение.
- Ожирение.
- Гиперлипидемия.
- Сахарный диабет.
- Гипертоническая болезнь.

Наследственные причины

- **Предрасположенность к венозному тромбозу.**
  - Фактор V Лейдена (аутосомно-доминантное наследование).
  - Дефицит протеина С.
  - Дефицит протеина S.
  - Дефицит антитромбина III:
    - аутосомно-доминантное наследование;
    - может быть приобретённым вследствие:
      - почечной недостаточности;

- печёночной недостаточности;
- нефротического синдрома (потеря антитромбина с мочой).

- Мутация протромбина G20210A.
- **Гипергомоцистеинемия** и мутация гена *MTHFR*.
- Серповидно-клеточная анемия.

- **Предрасположенность к венозным и артериальным тромбозам.**
  - Гипергомоцистеинемия.
  - Липопротеин (а).

Приобретённые причины гиперкоагуляции

- **Предрасположенность к венозному тромбозу.**
  - ВИЧ.
  - Злокачественность.
  - Нефротический синдром.
  - Воспалительное заболевание кишечника.
  - Цирроз печени.
  - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
- **Предрасположенность к венозным и артериальным тромбозам.**
  - Антифосфолипидный синдром (АФС).
  - Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.
  - Миелопролиферативные заболевания.
  - Системная красная волчанка.

Клинические особенности. Обычно они зависят от локализации тромбоэмболии, поражённой сосудистой сети и основного заболевания.

- ВТЭО (наиболее часто):
  - локализованные односторонние симптомы;
  - обычно поражаются глубокие вены ног, бёдер или таза;
  - чаще встречается в левой нижней конечности;
  - синдром Мэя — Тёрнера — сдавление левой подвздошной вены между правой подвздошной артерией и поясничной позвоночной шпорой;
  - отёк, ощущение стянутости или тяжести;
  - жар, эритема;
  - прогрессирующая болезненность, тупая боль;
  - симптом Хоманса — боль в икрах при тыльном сгибании стопы;
  - симптом Мозеса — болезненность при сдавлении голени в передне-заднем направлении;
  - симптом Лоуенбегра — боли в икроножных мышцах при давлении до 80 мм рт. ст., создаваемом манжеткой сфигмоманометра;
  - симптом Пайра — боль при надавливании на медиальную часть подошвы стопы;
  - расширение поверхностных вен;

- дистальный пульс в норме;
- общие симптомы — лихорадка;
- возможные признаки лёгочной эмболии: одышка, боль в груди, головокружение, слабость;
- клинические признаки церебрального венозного тромбоза, тромбоза воротной вены и т. д.

• Артериальная тромбоэмболия:
- ишемический инсульт: симптомы инсульта в зависимости от области поражения;
- острый коронарный синдром;
- симптомы острой ишемии конечностей, клинические признаки ишемии кишечника, инфаркт селезёнки.

Клинические признаки, указывающие на лежащую в основе тромбофилию

• Характеристики венозной тромбоэмболии (ВТЭ):
- начало в возрасте < 50 лет любого из следующего:
  - неспровоцированные ВТЭО;
  - ВТЭО связаны только со слабыми факторами риска;
- необычная локализация тромба: тромбоз воротной вены, тромбоз брыжеечной вены, тромбоз церебральных вен, окклюзия центральной вены сетчатки;
- сильный семейный анамнез ВТЭ;
- рецидивирующие ВТЭО или множественные ВТЭО;
- индуцированный варфарином некроз кожи в анамнезе.

• Акушерские осложнения: привычное невынашивание беременности, задержка роста плода, преэклампсия.

• Артериальная тромбоэмболия (инсульт) у молодого пациента без сердечно-сосудистых факторов риска.

Патофизиология (таблицы 24, 25)

Таблица 24

Патофизиология наследственной тромбофилии

Дефект	Патофизиология	Частота
Резистентность к активированному протеину С (АПС-Р) Фактор V Лейдена	• В норме активированный протеин С (АПС) инактивирует фактор V в каскаде свёртывания → снижает активацию тромбина • Точечная мутация ДНК заменяет аденин гуанином → соответствующий кодон мРНК образует глутамин вместо аргинина в положении 506 (мутация Arg506Gln) рядом с сайтом расщепления полипептида фактора V	Гетерозиготность ~ 5 % Гомозиготность < 1 %

Окончание таблицы 24

Дефект	Патофизиология	Частота
Резистентность к активированному протеину С (АПС-Р) Фактор V Лейдена	• У таких пациентов Gln506-Va устойчив к расщеплению АПС → фактор V остаётся активным → активирует протромбин → увеличивает тромботические явления (тромбоз периферических и церебральных вен, привычное невынашивание беременности) • Риск тромбоэмболии в несколько раз выше у пациентов с гомозиготными мутациями в сравнении с с гетерозиготными носителями	Гетерозиготность ~ 5 % Гомозиготность < 1 %
Повышение фактора VIII	• В сочетании с фактором IXa фактор VIIIa активирует фактор X → увеличивает тромботические явления	~ 5 %
Мутация протромбина	• В норме протромбин превращается в тромбин (фактор II), который расщепляет фибриноген с образованием фибрина • Мутация (G20210A) в некодирующей области гена протромбина (3' — нетранслируемая область нуклеотида 20210, заменяющая гуанин на аденин) → повышенная экспрессия протромбина → повышенные уровни протромбина в сыворотке крови → ↑ тромботических явлений	~ 3 %
Дефицит протеина S	• В норме эндотелиальные клетки экспрессируют тромбомодулин, который связывает активированный тромбин → активирует протеин С → образует комплексы с протеином S для ингибирования фактора Va и фактора VIIIa • Дефицит протеина S или С приводит к активации факторов V и VIII (фактора Va и фактора VIIIa) → увеличивает тромботические явления	~ 1 %
Дефицит протеина С		< 1 %
Дефицит антитромбина III	• В норме антитромбин III связывается с тромбином и фактором X и инактивирует их → ингибирует коагуляцию • Дефицит приводит к снижению ингибирования и повышению уровня тромбина и фактора X	~ 0,1 %
Гипергомоцистеинемия	• Изменения функции тромбомодулина обусловлены усилением активации факторов VIIa и V, ингибицией протеина С, повышением вязкости крови и снижением эндотелиальной антитромботической активности • Уровни гомоцистеина повышены у пациентов с дефицитом витамина B_6 и мутациями в ферментах, метаболизирующих гомоцистеин (аутосомно-рецессивный)	~ 5–7 %

Таблица 25

Патофизиология приобретённой тромбофилии

Этиология	Патофизиология
Операция	• Длительная иммобилизация во время процедуры → застой крови • Инструментарий сосуда → повреждение эндотелия
Травма	• Приводит к снижению венозного кровотока, иммобилизации (застою крови) и высвобождению тканевого фактора (гиперкоагуляция) → повышение свёртываемости
Злокачественность	• Рак выделяет прокоагулянтные факторы (тканевой фактор и раковый прокоагулянт) • Риск тромбоэмболии наиболее высок во время первой госпитализации и начала химиотерапии
Иммобилизация	• Длительная иммобилизация (длительные путешествия, госпитализация, постельный режим) → усиление венозного застоя
Курение	• Вызывает повреждение эндотелия • Риск значительно выше у женщин, которые также используют оральные контрацептивы
Ожирение	• Приводит к хроническому системному воспалению и нарушению фибринолиза • Риск тромбоэмболии увеличивается с увеличением индекса массы тела (ИМТ)
Антифосфолипидный синдром	• Приобретённые антитела, направленные против белков плазмы, связанных с фосфолипидами (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин, антитела к бета2-гликопротеину I) → агрегация белков плазмы (факторов свёртывания крови) → вызывает венозное и артериальное свёртывание → выкидыши, тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА • Ассоциируется с СКВ
Нефротический синдром	• Потеря антитромбина плазмы с мочой и повышение вязкости крови из-за экстравазации жидкости из-за потери альбумина с мочой
КГК или ЗГТ	• Повышение эстрогена и прогестина → увеличение протромбина и фибриногена и снижение протеина S
Гепарин-индуцированная тромбофилия	• Антитела против тромбоцитарного фактора 4 (PF-4) → повышенная активация тромбоцитов и истощение тромбоцитов
Беременность	• Повышение факторов свёртывания крови (гиперкоагуляция) • Протеин C и протеин S уменьшаются • Венозный застой при увеличении матки
Пожилой возраст	• Прогрессирующее эндотелиальное повреждение • Увеличение факторов свёртывания крови без сопутствующего увеличения протеина C • Увеличение других сопутствующих заболеваний, способствующих свёртыванию крови (злокачественных новообразований) • Снижение физической активности

Основные механизмы варьируют в зависимости от того, является тромбофилия наследственной или приобретённой.

• **Наследственные тромбофилии** обычно вызываются мутациями белков и ферментов, участвующих в каскаде коагуляции.

• **Приобретённые тромбофилии:** различные основные механизмы, которые включают стаз, повреждение эндотелия, изменения компонентов каскада свёртывания крови, а также образование, высвобождение или воздействие дополнительных прокоагулянтных веществ.

Наследственная тромбофилия

• Приведённые в таблице 24 наследственные тромбофилии наследуются по аутосомно-доминантному типу, кроме гипергомоцистеинемии.

• Очень редко: наследственный дефицит плазминогена, дисфибриногенемия.

Примеры формулировки диагноза

ТЭЛА долевых ветвей левой лёгочной артерии (дата). Течение острое. Острое лёгочное сердце декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность). Риск высокий. Тромбофилия высокого риска — дефицит антитромбина III.

СКВ, подострое течение, активность 3 (SELENASLEDAI — 14): волчаночный гломерулонефрит (класс III, ИА — 3, ИХ — 2, микрогематурия) единственной почки с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции, поражение центральной нервной системы (ЦНС) — фокальная эпилепсия, гематологические нарушения (гемолитическая анемия), иммунологические нарушения (высокий уровень анти-дсДНК, гипокомплементемия). Индекс повреждения SLICC — 3 балла (нефрэктомия, инфаркт миокарда, эпилептиформные припадки). АФС, тромбоз левой локтевой артерии, иммунологические нарушения (анти-β2-ГП1, аКЛ, ВА).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

D68.5 Первичная тромбофилия

D68.6 Другая тромбофилия

D68.8 Другие уточнённые нарушения свёртываемости

D68.9 Нарушение свёртываемости неуточнённое

Диагностика

Общие принципы

• Большинство тромбофилий выявляют после тромбоэмболических осложнений, большинство из которых являются многофакторными, включая сочетание транзиторных и соматических факторов риска.

• В большинстве случаев тестирование на тромбофилию не требуется.

• Проведите детальную клиническую оценку, чтобы выявить пациентов, которым может быть полезно дополнительное тестирование.

Обычные исследования. Часто выполняются как часть начального обследования тромбоэмболических осложнений и могут помочь выявить некоторые предрасполагающие состояния.

- Общий анализ крови: количество клеток может быть ненормальным при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ).
- Суточная протеинурия: может свидетельствовать о нефротическом синдроме.
- Биохимический анализ крови: аномалии могут свидетельствовать о заболевании печени, циррозе печени.
- Коагулограмма: ↑ АЧТВ при синдроме антифосфолипидных антител.
- СОЭ: например, может быть повышена при злокачественных новообразованиях или СКВ.
- β-ХГЧ: чувствительный и специфичный в отношении невыявленной беременности.

Тестирование на тромбофилию. Оправдано только в отдельных случаях, однако общепринятых показаний не существует. Окончательное решение по конкретным исследованиям обычно принимает специалист на основе подробной индивидуальной оценки, клинического заключения и того, повлияют ли результаты на лечение.

Отбор пациентов

- Оцените наличие, тип, степень и лежащие в основе триггеры тромбоэмболических событий.
- Дальнейшее тестирование обычно не требуется для пациентов:
  - с чёткими и сильными традиционными факторами риска тромбоэмболических заболеваний;
  - с ранее диагностированными приобретёнными причинами тромбофилии.
- Рассмотрите направление к специалисту для дальнейшего тестирования у пациентов с клиническими признаками, указывающими на скрытую тромбофилию.
  - Наследственные тромбофилии: неспровоцированные ВТЭО, рецидивирующие ВТЭО, молодые пациенты со спровоцированными ВТЭО и только слабыми факторами риска или ВТЭО в необычной локализации.
  - Антифосфолипидный синдром: пациенты с артериальным тромбозом при отсутствии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска или пациенты с обширным ТГВ или ТЭЛА.
  - Миелопролиферативные заболевания и ПНГ: ВТЭО с вовлечением внутренних вен (тромбоз воротной вены, тромбоз брыжеечной вены).

Лабораторные исследования. Рассмотрите следующее на основании клинических подозрений под руководством специалиста.

- **Наследственные тромбофилии:**
  - анализ устойчивости к активированному протеину С; с последующим генетическим тестированием на фактор V Лейдена, если он положительный;
  - тестирование мутации протромбина G20210A;
  - анализы активности протеина С, протеина S, антитромбина.
- **Приобретённые тромбофилии:**
  - АФС: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β2-гликопротеину;
  - МПЗ: мазок периферической крови, Ph-хромосома, мутация *JAK2* и биопсия костного мозга;
  - ПНГ: проточная цитометрия;
  - гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) (со средним или высоким баллом 4Т): диагностические тесты, специфичные для ГИТ
    [шкала 4Т создана для оценки состояния больного на основании четырёх клинических критериев: тромбоцитопении (thrombocytopenia), сроков её развития (timing), тромбообразования (thrombosis) и других причин (other reasons) тромбоцитопении. С помощью критерия 4Т врач-клиницист может оценить риск ГИТ как низкий (0–3 балла), умеренный или средний (4–6) и высокий (7–8)];
  - очень высокий и экстремально высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: уровни липопротеина (а).

Сроки исследования

- Не показано во время острого события.
- Проводить только после завершения начальной антикоагулянтной терапии.
- Убедитесь, что с момента завершения терапии прошло достаточно времени:
  - антагонисты витамина К: ≥ 2 недели;
  - прямые пероральные антикоагулянты: обычно 2–3 дня.

Скрининг на скрытую онкопатологию

- **Показания:** неспровоцированные ВТЭО (особенно у пациентов старше 50 лет), рецидивирующие ВТЭО, атипичная локализация тромба.
- **Обследования**
  - Рекомендуется рутинный скрининг рака, соответствующий возрасту, который может включать: рутинные лабораторные иссле-

дования, анализ мочи, биохимический анализ крови, уровни кальция в сыворотке.

- Рассмотрите рентгенографию, колоноскопию, маммографию, пальцевое ректальное исследование, мазок Папаниколау.

Взвешивайте риски и преимущества антикоагулянтной терапии индивидуально для пациентов с повышенным риском кровотечения, например, с риском падений, тяжёлой артериальной гипертензией

Стандартное лечение тромбоэмболических заболеваний

Артериальная тромбоэмболия

• Неотложная помощь может включать реваскуляризацию, фибринолитики и антикоагулянтную терапию в зависимости от локализации и распространённости тромбоэмболии и факторов пациента.

Венозная тромбоэмболия

• Неотложная помощь обычно включает введение антикоагулянтов.

- Терапевтический подход к ТГВ различается для спровоцированного и неспровоцированного ТГВ и зависит от локализации и риска рецидива.
- Большинству пациентов с ТЭЛА требуется антикоагулянтная терапия; в некоторых случаях может потребоваться эмпирическая антикоагулянтная терапия при ТЭЛА или тромболизис при ТЭЛА.

• Для пациентов с высоким риском (на основе индивидуальной оценки риска) рассмотрите переходную антикоагулянтную терапию, то есть параллельное введение варфарина и гепарина до достижения целевого МНО, обычно в течение 4–6 дней.

- К состояниям высокого риска относятся:
  - механический митральный клапан;
  - инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних трёх месяцев;
  - фибрилляция предсердий с оценкой CHADS2 ≥ 5.
- Тромбофилии высокого риска включают:
  - дефицит антитромбина, протеина С или протеина S;
  - антифосфолипидный синдром;
  - гомозиготную мутацию фактора V Лейдена или фактора II протромбина.

• Рассмотрите возможность установки фильтра нижней полой вены или окклюдера в левое предсердие, если антикоагулянтная терапия противопоказана.

Экстренная помощь при специфических тромбофилиях. Проконсультируйтесь с гематологом, чтобы адаптировать лечение в соответствии с индивидуальными рисками пациента.

- **Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа:** фондапаринукс (аргатробан или лепирудин — не зарегистрированы в РФ).
- **Дефицит антитромбина III:** может привести к резистентности к гепарину и может потребовать использования концентрата антитромбина в дополнение к гепарину, чтобы быть эффективным.
- **Дефицит протеина С и дефицит протеина S:** чтобы избежать некроза кожи, вызванного варфарином, сочетайте пероральные антикоагулянты с гепарином.
- **Антифосфолипидный синдром.**
  - Схемы антикоагулянтной терапии: обычно требуется пожизненная антикоагулянтная терапия:
    - ВТЭО — антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) с гепариновым мостиком;
    - артериальная тромбоэмболия — высокие дозы АВК или стандартные дозы АВК в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК).
  - Рассмотрите дополнительную терапию при рецидивирующем или очень тяжёлом заболевании.

Показания к скринингу тромбофилии. Скрининг на тромбофилию у бессимптомных пациентов может быть показан пациентам с высоким риском, и в зависимости от результатов специалист может решить начать профилактику.

К возможным показаниям для скрининга относятся:

- пациенты с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, желающие забеременеть или начать использовать контрацепцию;
- подбор контрацепции у пациенток с отягощённым семейным анамнезом;
- пациенты из группы высокого риска, которые беременны или проходят консультацию по вопросам бесплодия.

Нет чётких и единых рекомендаций по скринингу на тромбофилию и профилактике ВТЭО у бессимптомных пациентов. Решение должен принимать специалист

Лечение бессимптомной тромбофилии. Первичная профилактика, как правило, не рекомендуется. Тем не менее некоторые пациенты с высоким риском могут получить пользу от управления модифицируемыми факторами риска и мерами первичной профилактики.

- Ожирение: рекомендовать снижение веса.
- Употребление табака: отказ от курения.
- Лекарственные препараты: избегайте эстрогенов (КГК), эритропоэтина и тестостерона.
- Распространённое варикозное расширение вен нижних конечностей: рассмотрите возможность ношения компрессионного трикотажа, применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) и направления на хирургическое вмешательство.
- Миелопролиферативные новообразования: начать лечение после консультации со специалистом (антикоагулянты, иммунотерапия или трансплантация аллогенных стволовых клеток).
- Ситуации высокого риска: может быть уместна первичная профилактика (компрессионные чулки, тромбопрофилактика НМГ или прямыми пероральными антикоагулянтами — в РФ показание не зарегистрировано).
  - Иммобилизация и путешествие длительностью > 4 часов.
  - Рак.
  - Беременность: рассмотрите профилактику с помощью НМГ плюс АСК для пациентов с АФС с возможным назначением гидроксихлорохина или глюкокортикоидов с этапа планирования беременности.
  - Хирургия: в дополнение к вышеперечисленным мерам рассмотрите возможность надевания пневматических чулок, ранней физиотерапии и гидратации.

Первичные профилактические мероприятия также рекомендуются при отсутствии лабораторных признаков тромбофилии, если у пациентов имеется отягощённый семейный анамнез тромбофилии

Избегайте КГК у пациентов, являющихся носителями мутации фактора V Лейдена и протромбина

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. 21-летний мужчина поступает в приёмное отделение с жалобами на отёк и сильную боль в левой голени в течение последних двух часов. У него нет указаний на серьёзные заболевания или травмы. У его отца была тромбоэмболия лёгочной артерии в возрасте 30 лет. Курит по одной пачке сигарет в день в течение последних 3 лет. Рост — 173 см, вес — 92 кг; ИМТ — 31 кг/м^2. Температура тела — 37,0 °C, пульс — 94 в минуту, частота дыхания — 17 в минуту, артериальное давление — 130/78 мм рт. ст. Фи-

зикальное обследование показывает болезненную и слегка опухшую левую голень, тыльное сгибание левой стопы вызывает сильную боль в голени. Лабораторные исследования: количество тромбоцитов — 184×10^9/л, протромбиновое время — 11 с, активированное частичное тромбопластиновое время — 26 с, D-димер — 1000 нг/мл. УЗИ левой голени показывает несжимаемость подколенной вены с гиперэхогенным образованием и отсутствием кровотока. Пациенту вводят внутривенно болюсно 5000 МЕ нефракционированного гепарина с последующей постоянной инфузией. Через шесть часов частичное тромбопластиновое время составляет 28 с. Что из следующего является наиболее вероятной основной причиной симптомов у этого пациента?

1) Гипергомоцистеинемия
2) Дефицит антитромбина III
3) Антифосфолипидный синдром
4) Мутация Лейдена
5) Дефицит протеина С

2. 21-летняя женщина обратилась к врачу-терапевту с жалобами на боли в правой нижней конечности в течение 1 дня. Боль усиливается при ходьбе и уменьшается в состоянии покоя. Восемь месяцев назад у неё диагностировали тромбоэмболию лёгочной артерии, и она начала принимать варфарин. Антикоагулянтная терапия была прекращена два месяца назад. У матери была системная красная волчанка. При осмотре её правая голень в области икроножной мышцы диффузно гиперемирована, опухла и болезненна. Сердечно-лёгочное исследование не показывает отклонений. При дуплексном УЗИ правая подколенная вена несжимаема. Лабораторные исследования показывают повышенный уровень D-димера в сыворотке крови и нечувствительность к активированному протеину С. Что из следующего, скорее всего, покажет дальнейшее обследование этой пациентки?

1) Антифосфолипидный синдром
2) Дефицит протеина S
3) Повышенный уровень фактора свёртывания крови VIII
4) Повышенный уровень гомоцистеина
5) Мутация фактора свёртывания V (Лейдена)

3. 29-летняя женщина обратилась к врачу в связи с тремя самопроизвольными выкидышами до 10 недель беременности. Менструации происходят с регулярными 30-дневными интервалами. Последняя менструация была 3 недели назад. У пациентки в анамнезе хронические мигрени и периодические боли в суставах. Она также сообщает об эпизодах, когда её пальцы бледнеют и холодеют, а затем краснеют. Она ведёт половую жизнь со своим мужем и не использует противозачаточные средства. У её матери

в анамнезе эндометриоз. Принимает поливитамины и суматриптан по мере необходимости. Температура тела — 36,5 °C, пульс — 65 ударов в минуту, артериальное давление — 110/65 мм рт. ст. При осмотре на обеих икрах выявлен пурпурный ретикулярный сосудистый рисунок. Какое исследование необходимо провести для установления причины её состояния?

1) Тестирование на криоглобулины
2) Общий анализ крови
3) Тестирование на антифосфолипидные антитела
4) Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
5) Ревматоидный фактор

4. 31-летняя женщина обратилась к врачу с жалобами на усиливающуюся боль, отёк и эритему в левой ноге в течение последних 4 часов. Она вернулась из поездки на Тайвань, чтобы отпраздновать свадьбу своей сестры 2 дня назад. В анамнезе нет указаний на серьёзные заболевания. Замужем, использует комбинированные гормональные противозачаточные таблетки. Она не курит, не употребляет алкоголь. Принимает также поливитамины. Температура тела — 37,2 °C, пульс — 67 ударов в минуту, ЧДД — 16 ударов в минуту, артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. Осмотр показывает припухлость левой голени и боль позади левого колена, когда её просят согнуть левую ногу тыльным сгибанием. Лабораторные результаты показывают повышенный уровень D-димера. Что из следующего является наиболее вероятной причиной клинической картины у этой пациентки?

1) Повышенный протеин C
2) Снижение фактора VII
3) Снижение фибриногена
4) Дефицит ADAMTS13
5) Снижение протеина S

5. 23-летний мужчина доставлен в отделение интенсивной терапии с сильной болью в правой верхней части живота и вздутием живота. Лабораторные исследования показывают АСТ — 341 ЕД/л, АЛТ — 455 ЕД/л. Облитерация печёночной вены видна на УЗИ органов брюшной полости. Пациент был недавно выписан из больницы после эпизода нефротического синдрома на фоне болезни с минимальными изменениями. Что из следующего является наиболее вероятной причиной этого необычного места тромбоза?

1) Лейденская мутация фактора V
2) Дефицит протеина C
3) Дефицит протеина S
4) Дефицит антитромбина III
5) Дефицит фактора VIII

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

Глава 1. Определение и общие представления об анемиях

1. 1

Комментарии. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, повышен риск дефицита фолиевой кислоты, что влечёт за собой развитие мегалобластной анемии. Лабораторно данный вид анемии проявляется увеличением MCV, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови при нормальной концентрации метилмалоновой кислоты.

Выявленные у пациентки неврологические и психические нарушения (мозжечковая атаксия, нистагм, спутанность сознания) могут быть вызваны атрофией мозжечка и/или энцефалопатией Вернике на фоне алкогольной интоксикации.

2. 5

Комментарии. Дефицит железа приводит к гипохромной микроцитарной анемии, которая проявляется анизоцитозом при микроскопии мазка периферической крови. У пожилых пациентов при наличии железодефицитной анемии и при отсутствии явных признаков кровотечения следует заподозрить скрытое хроническое кровотечение из желудочно-кишечного тракта (из-за колоректального рака). Поэтому таким пациентам показано проведение диагностической колоноскопии. Также, учитывая анамнез приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), можно заподозрить НПВП-ассоциированное желудочно-кишечное кровотечение, которое могло привести к развитию железодефицитной анемии. Среди других причин, которые могли вызвать анемию у данного пациента, следует рассмотреть для дифференциального диагноза недостаточность питания и синдром мальабсорбции.

3. 1

Комментарии. Учитывая длительный анамнез сахарного диабета 1-го типа и гипертонической болезни, повышенные маркеры функции почек позволяют заподозрить у данной пациентки хроническую болезнь почек (ХБП). Нормоцитарная анемия у пациентов с ХБП возникает из-за недостаточности выработки эритропоэтина перитубулярными клетками почек. Сахарный диабет также может привести к повреждению микрососудов костного мозга, что ведёт к снижению чувствительности костного мозга к эритропоэтину. Все эти патологические механизмы приводят к снижению эритропоэза и развитию гипопролиферативной (снижение количества ретикулоцитов) нормоцитарной анемии.

4. 4

Комментарии. Анемия хронического заболевания осложняет течение многих хронических воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита), злокачественных новообразований, инфекций и почечной недостаточности. В основе развития анемии хронического заболевания лежит снижение чувствительности эритропоэтической функции костного мозга к эндогенному и экзогенному эритропоэтину. Однако терапия высокими дозами эритропоэтина помогает преодолеть эту гипореактивность, что с успехом используется в лечении пациентов с анемией хронического заболевания.

5. 4

Комментарии. У больного множественная миелома. Это опухоль из плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины, чаще всего IgG или IgA. Плазматические клетки расположены в костном мозге и вызывают поражения костей и тромбоцитопению. Нормоцитарная нормохромная анемия является наиболее часто встречающейся анемией у таких пациентов.

6. 5

Комментарии. Аутоиммунная гемолитическая анемия характеризуется разрушением эритроцитов, усилением катаболизма гемоглобина, снижением уровня гемоглобина и увеличением усилий костного мозга по регенерации продуктов. Результаты, которые помогут подтвердить гемолиз, это повышенное количество ретикулоцитов, повышенная лактатдегидрогеназа, повышенный уровень неконъюгированного билирубина и пониженный — гаптоглобина. Повышенное количество ретикулоцитов показывает, что костный мозг пытается продуцировать повышенное количество красных кровяных телец. Пациенты, у которых диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия с выраженной анемией в начале, имеют повышенный риск множественных рецидивов, а также чаще оказываются невосприимчивыми к нескольким направлениям лечения.

7. 1

Комментарии. Деформация с уплощением и блюдцеобразным вдавлением ногтевых пластин носит название «койлонихия» (ложные ногти). Данная деформация встречается в рамках сидеропенического синдрома при железодефицитной анемии (ЖДА), хотя это достаточно редкий симптом (у большинства пациентов с ЖДА койлонихии нет). ЖДА — это гипохромная микроцитарная анемия, которая лабораторно проявляется снижением корпускулярного объёма эритроцитов (MCV) < 80 фл (N = 80–100 фл). Судить о запасах железа в организме помогает исследование уровня ферритина, это наиболее специфичный маркер. Ферритин структурно состоит из белка апоферритина и атома трёхвалентного железа в составе фосфатного гидроксида. Одна молекула ферритина может содержать до 4000 атомов

железа. Сывороточная фракция ферритина является косвенным маркером системных запасов железа. Если же наблюдается увеличение показателя MCV > 100 фл, то такая анемия считается макроцитарной и может быть вызвана недостатком фолиевой кислоты или витамина B_{12}, алкоголизмом и заболеваниями печени.

8. 4

Комментарии. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое приобретённое заболевание, проявляющееся внутрисосудистым гемолизом и гемоглобинурией. Наиболее заметно потемнение мочи по утрам. Пациенты с ПНГ часто обращаются к врачу с жалобами на боли в животе и спине, головные боли, дисфагию, бледность кожных покровов и видимых слизистых, лихорадку, повышенную утомляемость, эректильную дисфункцию. Лабораторно при ПНГ проявляются маркеры внутрисосудистой гемолитической анемии: снижение концентрации гемоглобина, повышение уровня ЛДГ, билирубина (продукт распада гемоглобина), а также снижение концентрации гаптоглобина. Нередкими проявлениями ПНГ также являются лейко- и тромбоцитопения, артериальные и венозные тромбозы.

9. 1

Комментарии. Данные физикального осмотра и лабораторных исследований указывают на дефицит витамина B_{12} и вызванную им анемию. Нарушение всасывания витамина B_{12} связано с дефицитом внутреннего фактора Кастла. Весьма распространённой причиной дефицита витамина B_{12} является болезнь Аддисона — Бирмера (пернициозная анемия) — аутоиммунный метапластический атрофический гастрит, для которого характерно образование двух типов аутоантител: 1-й тип — к трансмембранным протонным насосам париетальных клеток слизистой оболочки желудка, выделяющих соляную кислоту и внутренний фактор Кастла; 2-й тип — к самому внутреннему фактору Кастла (ВФ-антитела). Последние способны блокировать либо связывание витамина B_{12} и внутреннего фактора Кастла, либо присоединение комплекса витамин B_{12} — внутренний фактор к рецептору в дистальном отделе подвздошной кишки, где и происходит всасывание витамина. При дефиците витамина B_{12} наблюдается увеличение концентрации гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови, также наблюдаются гиперсегментация ядер нейтрофилов и тромбоцитопения. Анемия, вызванная дефицитом витамина B_{12}, является мегалобластной. В прошлом данный вид анемии диагностировали с помощью теста Шиллинга: пациент принимал внутрь витамин B_{12}, меченный радиоактивным изотопом. Уровень абсорбции витамина контролировался выделением изотопных индикаторов с мочой. В настоящее же время B_{12}-дефицитная анемия диагностируется с помощью серологических методов — обнаружение аутоантител к внутреннему фактору Кастла и париетальным клеткам.

10. 2

Комментарии. Причинами дефицита железа являются: недостаток железа в рационе, снижение абсорбции железа в ЖКТ, кровопотери. Восполнение дефицита железа приёмом препаратов железа является крайне важным. Является доказанной роль железа в трофике и функции миокарда, его дефицит является риском развития сердечной недостаточности, поэтому не вызывает удивления, что одной из первых жалоб при дефиците железа является тахикардия. Существенный вклад в развитие железодефицитных состояний у женщин вносят кровопотери во время менструаций. Очень мало данных о фактической потере железа с нормальными и обильными менструальными кровотечениями. Данный механизм развития железодефицита является очень коварным, так как зачастую женщинам очень трудно объективно оценить объём крови, теряемый во время менструации. При развитии ЖДА в мазке периферической крови видны микроциты (эритроциты с меньшим диаметром, чем в норме), гипохромия, пойкилоцитоз и анизоцитоз (повышенный показатель RDW).

Глава 2. Микроцитарные анемии

1. 1

Комментарии. Общая утомляемость, непреднамеренная потеря веса и извращение вкусовых привычек у данной пациентки указывают на подострую кровопотерю из-за злокачественного новообразования в желудочно-кишечном тракте. Поэтому в данном случае гваяковая проба кала на скрытую кровь будет положительной. Поражение восходящего отдела ободочной кишки может вызывать скрытое кишечное кровотечение. Хроническая кровопотеря, в свою очередь, ведёт к развитию железодефицитной анемии. Именно сидеропеническим синдромом объясняется пристрастие пациентов к геофагии и токсикомании. Также дефицит железа ассоциируется с психическими расстройствами и угнетением когнитивных функций.

2. 4

Комментарии. Пероральные препараты железа — это наиболее подходящее лечение у пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА). Злаки не содержат достаточного количества железа для восполнения его суточной потребности. В США обогащение злаков железом в целом помогло снизить его пищевой дефицит, но чрезмерное употребление коровьего молока нарушает всасывание железа в ЖКТ, поскольку в молоке содержится большое количество кальция и белков. Дефицит железа, который проявился микроцитарной анемией: снижение MCV и увеличение RDW (показатель анизоцитоза), — требует тщательного дообследования. Необходимо исключить другую этиологию железодефицита, помимо алиментарной. Лабораторно ЖДА проявляется снижением сывороточного ферритина, повыше-

нием сывороточного трансферрина и снижением коэффициента насыщения трансферрина.

3. 2

Комментарии. У данной пациентки синдром Пламмера — Винсона, для которого характерна триада: дисфагия (верхних отделов пищевода), железодефицитная анемия (на неё указывают общая утомляемость, одышка, ангулярный стоматит, койлонихия, ломкость ногтевых пластин, бледность кожных покровов и видимых слизистых, систолический шум). Тяга к несъедобным вещам (волосы, глина, мел и т. д.) называется «пикацизм». Данное состояние тоже может быть проявлением железодефицита. Пикацизм также возникает при дефиците цинка, беременности и психических заболеваниях. Хотя его этиология до конца не изучена, пикацизм успешно лечится поведенческой коррекцией и приёмом пищевых добавок.

Синдром Пламмера — Винсона — это редкое заболевание, которое чаще всего встречается у женщин среднего возраста в связи с дефицитом железа. Лечение состоит из приёма препаратов железа, а также механической дилатации пищевода для устранения дисфагии.

4. 3

Комментарии. Постоянная усталость, бледность слизистых, ломкость ногтей, ангулярный стоматит, снижение уровня гемоглобина и среднего корпускулярного объёма эритроцитов указывают на самую распространённую форму анемии — железодефицитную. Дефицит железа — самая частая причина микроцитарной анемии, особенно у женщин. Из-за потери крови во время менструации истощаются запасы железа в организме. Измерение ферритина — это тест первой линии для оценки количества железа в организме и скрининга на железодефицитную анемию. Лабораторные изменения, характерные для железодефицитной анемии, включают снижение уровня ферритина, увеличение уровня трансферрина при сниженном его насыщении. Необходимо дальнейшее обследование пациентки для установления точной причины сидеропении (обильные менструальные кровотечения, мальабсорбция и т. д.).

5. 4

Комментарии. Прогрессирующая усталость, алопеция, боль в животе, одышка при физической нагрузке, бледность конъюнктив, а также снижение уровня гемоглобина, снижение MCV, повышение количества тромбоцитов, положительный анализ кала на скрытую кровь — симптомы железодефицитной анемии, вызванной желудочно-кишечным кровотечением. Показатель насыщения трансферрина (НТЖ), отражающий количество связанного железа, снижается при железодефицитной анемии. НТЖ (%) рассчитывается путём деления сывороточного железа (мкмоль/л) на общую железосвязывающую способность сыворотки (мкмоль/л). Нормальным считает-

ся диапазон 20–50 %. Показатель НТЖ помогает подтвердить диагноз «железодефицитная анемия» и отличить её от других форм микроцитарной анемии. Другие изменения лабораторных показателей, характерные для железодефицитной анемии, включают: снижение ферритина, повышение трансферрина, снижение MCH (гипохромия), увеличение RDW (анизоцитоз), снижение количества ретикулоцитов и повышение содержания растворимых рецепторов трансферрина. Часто железодефицитная анемия у пожилых пациентов возникает на фоне скрытого желудочно-кишечного кровотечения. Анамнестические данные пациентки (приём напроксена, боли в животе) могут указывать на наличие НПВП-ассоциированной гастропатии. Поэтому необходимо тщательное дообследование пациентки (колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия) для уточнения локализации источника кровотечения.

6. 1

Комментарии. У женщин детородного возраста в качестве этиологического фактора железодефицитной анемии следует в первую очередь заподозрить чрезмерную кровопотерю во время менструаций. Типичными изменениями лабораторных показателей являются низкий уровень гемоглобина и гематокрита, уменьшение среднего корпускулярного объёма эритроцитов (MCV), уменьшение содержания железа в сыворотке крови, увеличение показателя анизоцитоза (RDW), увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (TIBC), снижение уровня ферритина и увеличение — апоферритина. Пойкилоцитоз (аномальная форма эритроцитов) также характерен для железодефицитной анемии.

7. 1

Комментарии. Анемия — это клинико-лабораторный синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина, гематокрита и/или эритроцитов. Анемии можно разделить на макроцитарные (MCV > 100 фл), нормоцитарные (MCV 80–100 фл) и микроцитарные (MCV < 80 фл). Дефицит железа — это самая частая причина микроцитарной анемии. Сидеропению вызывают кровопотери, рацион с низким содержанием железа и нарушение всасывания железа в ЖКТ. Частыми жалобами пациентов с железодефицитной анемией являются повышенная усталость, общая утомляемость, бледность конъюнктив, сглаженность сосочков языка и пикацизм (расстройство пищевого поведения, при котором человек употребляет в пищу заведомо несъедобные и даже токсичные вещества, например, мыло, глину, мел, свинец и т. д.). У пациентов с железодефицитной анемией наблюдаются повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкие уровни сывороточного железа и ферритина. Ферритин — это наиболее специфичный лабораторный маркер железодефицита. У пожилых пациентов сидеропению часто вызывает рак толстого кишечника вследствие хрониче-

ского кишечного кровотечения. Поэтому таким пациентам показано проведение колоноскопии для исключения колоректального рака.

8. 3

Комментарии. Эктазия сосудов антрального отдела желудка — это довольно редкая причина желудочно-кишечного кровотечения и железодефицитной анемии. Данная патология связана с расширением мелких кровеносных сосудов антрального отдела желудка, что ведёт к кровотечению из них. Эндоскопически эктазия сосудов антрального отдела желудка выглядит как красные полосы на слизистой, отсюда и образное название — «арбузный желудок». Факторами, способствующими эктазии сосудов и развитию кровотечения из них, являются: портальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность и диффузные болезни соединительной ткани. Диагноз обычно ставится эндоскопически (обнаружение характерных «арбузных полос» на слизистой оболочке желудка), также необходимо исследование органов брюшной полости, чтобы исключить патологию печени и других органов. Лечение заключается в аргоноплазменной коагуляции или электрокоагуляции сосудов. Эндоскопическая термическая абляция является более предпочтительным методом лечения, поскольку имеет меньшее число побочных эффектов, но добиться полного излечения она не позволяет.

9. 1

Комментарии. Железодефицитную анемию у беременных следует лечить для обеспечения нормального уровня эритроцитов и гемоглобина перед кровопотерей в родах, а также для обеспечения поступления достаточного количества железа плоду. У беременных женщин риск развития железодефицитной анемии на 150% больше по сравнению с небеременными. Симптомы, вызванные анемией, включают усталость, общую слабость, головную боль, раздражительность, бледность и сухость кожных покровов, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Лечение железодефицитной анемии заключается в приёме пероральных препаратов железа. Ежедневный приём 325 мг железа сульфата ($FeSO_4$) три раза в день приводит к эффективной абсорбции 60–180 мг железа. Но, к сожалению, препараты железа не лишены побочных эффектов, самым распространённым из которых является запор. Считается, что это связано с усугублением изменений моторики ЖКТ, индуцированных беременностью (увеличение уровня прогестерона).

10. 2

Комментарии. Теоретически длительное использование ИПП может вызвать железодефицитную анемию, поскольку не позволяет соляной кислоте высвобождать элементарное железо. Тем не менее этот пациент употребляет железо только в течение последних трёх месяцев, поэтому вряд ли это может быть причиной. Все пациенты с язвенным кровотечением должны

пройти обследование на обнаружение и эрадикацию H. pylori. В данном сценарии, хотя острая причина кровотечения была идентифицирована, пациент никогда не проходил тестирование и не лечился от Helicobacter pylori.

Глава 3. Макроцитарные анемии

1. 1

Комментарии. У пациента, вероятно, злокачественная анемия, приводящая к дефициту витамина B_{12}. Кобаламин (витамин B_{12}) необходим для синтеза и созревания ДНК. Он действует как кофактор ферментов метионинсинтазы, которая превращает гомоцистеин в метионин. В результате этого процесса образуется тетрагидрофолат, который необходим для синтеза пиримидина. Таким образом, дефицит кобаламина приводит к нарушению синтеза пиримидинового основания. Синтез ДНК важен для быстро делящихся и размножающихся клеток. Гемопоэтические клетки нуждаются в постоянном поступлении пуринов и пиримидинов для поддержания их быстрого оборота. Дефицит кобаламина приводит к нарушению поступления пиримидина и нарушению синтеза ДНК. Это приводит к истощению всех клеточных линий. Эритропоэз — это точно согласованная последовательность событий, требующих созревания ядра и цитоплазмы, ведущего к образованию зрелых эритроцитов. Нарушение синтеза ДНК приводит к плохому созреванию ядер и образованию мегалобластов в костном мозге. Это снижает выход эритроцитов, что приводит к анемии. Восполнение запасов кобаламина приводит к нормальному созреванию ядер и усилению эритропоэза. Это корректирует мегалобластные изменения костного мозга, а также анемию.

2. 3

Общая слабость, бледность конъюнктив, одышка и глоссит указывают на анемию, обусловленную дефицитом витаминов. Сопутствующие признаки подострой комбинированной дегенерации (парестезии, потеря вибрационной чувствительности и проприоцепции, положительный тест Ромберга) у этой пациентки позволяют заподозрить дефицит витамина B_{12}. Строгая веганская диета обычно не содержит достаточного количества витамина B_{12} и требует его дотации. Кроме того, потребность в витамине B_{12} возрастает во время беременности и в период лактации.

3. 1

Комментарии. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, повышен риск дефицита фолиевой кислоты, что влечёт за собой развитие мегалобластной анемии. Лабораторно данный вид анемии проявляется увеличением MCV, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови при нормальной концентрации метилмалоновой кислоты. Выявленные у пациентки неврологические и психические нарушения (мозжечковая атаксия, нистагм, спутанность сознания) могут

быть вызваны атрофией мозжечка и/или энцефалопатией Вернике на фоне алкогольной интоксикации.

4. 4

Комментарии. Эта женщина с анемией, макроцитозом и выявленными антителами к париетальным клеткам имеет пернициозную анемию. Эндоскопия верхних отделов пищевода показывает атрофический гастрит в области тела желудка с сохранением нормальной морфологии антрального отдела желудка. Хотя в некоторых случаях гастрит может распространяться на антральный отдел. Пернициозная анемия характеризуется аутоиммунным разрушением париетальных клеток желудка. Это вызывает атрофию кислородных желёз, секретирующих соляную кислоту, в теле желудка. Потеря париетальных клеток приводит к недостатку внутреннего фактора, который необходим для усвоения диетического кобаламина. Первоначально аутореактивные $CD4^+$ Т-клетки реагируют против H^+/K^+АТФазного насоса париетальных клеток и вызывают гастрит тела желудка. Прогрессирующее разрушение приводит к атрофии желёз антрального отдела желудка и последующему дефициту внутреннего фактора. Антитела, направленные против париетальных или собственных клеток, также обнаруживаются в крови у пациентов с пернициозной анемией. Классическим гистопатологическим результатом биопсии желудка при злокачественной анемии является атрофия секретирующих соляную кислоту желёз в теле, отсутствие H. pylori и ахлоргидрия, приводящая к гиперплазии энтерохромаффинных клеток.

5. 3

Комментарии. Тиреоидит Хашимото и сахарный диабет 1-го типа предрасполагают эту пациентку к другим аутоиммунным состояниям, таким как злокачественная анемия. Дефицит витамина B_{12} приводит к мегалобластной анемии и подострой комбинированной дегенерации. Дефицит фолиевой кислоты также может привести к мегалобластной анемии, но не вызывает неврологических симптомов. Лечение злокачественной анемии — это восполнение запасов витамина B_{12}. Лечение витамином B_{12} у пациентов со злокачественной анемией средней и тяжёлой степени может привести к гипокалиемии, которая иногда может быть опасной для жизни. Гипокалиемия возникает в результате потребления калия вновь образующимися эритроцитами. Калий следует контролировать в течение первых 48 часов после восполнения запасов витамина B_{12}.

6. 5

Комментарии. Симптомы и результаты лабораторных исследований пациентки указывают на макроцитарную мегалобластную анемию, которая чаще всего вызывается недостатком фолиевой кислоты или витамина B_{12}. Мегалобластная анемия и неврологические симптомы из-за фуникулярного

миелоза (снижение вибрационной чувствительности может быть одним из симптомов) у этой женщины вызваны дефицитом цианокобаламина. Снижение всасывания комплекса витамин B_{12} — внутренний фактор Кастла может наблюдаться при болезни Крона в результате повреждения или резекции подвздошной кишки, которая, вероятно, была проведена у данной пациентки из-за образования стриктур.

7. 3

Комментарии. У пациента имеются макроцитарная анемия и периферическая нейропатия из-за дефицита витамина B_{12}. Результаты теста Шиллинга указывают на дефицит внутреннего фактора Кастла, который вызывает пернициозную анемию. Пациенты со злокачественной анемией имеют повышенный риск развития аденокарциномы желудка. В то же время около 90% пациентов с железодефицитной анемией имеют хронический атрофический гастрит, который также увеличивает риск злокачественного новообразования желудка. Из-за хронической гипергастринемии возникает гиперплазия клеток желудка и повышается риск развития карциномы.

8. 1

Комментарии. Дистальный отдел подвздошной кишки — основное место всасывания цианокобаламина в виде комплексного соединения с внутренним фактором Кастла. Резекция этого отдела кишечника может вызвать нехватку цианокобаламина в организме. Дефицит витамина B_{12}, помимо мегалобластной анемии, вызывает развитие симметричных неврологических нарушений, например, мышечной слабости и атаксии. Цианокобаламин является кофактором метилмалонил-CoA мутазы и метионин-синтазы, необходимых для правильного функционирования нейронов.

9. 3

Комментарии. Фолаты служат коферментом в нескольких биохимических реакциях, включая превращение гомоцистеина в метионин. Поскольку эта реакция также зависит от витамина B_{12}, дефицит любого из этих витаминов (из-за неправильного питания из-за алкоголизма) приводит к накоплению гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия приводит к гиперкоагуляции и, следовательно, связана с тромбоэмболическими явлениями, такими как тромбоз глубоких вен. Снижение уровня фолиевой кислоты и витамина B_{12} указывает на дефицит кофакторов, косвенно отражающих склонность к повышению уровня гомоцистеина. Данная пациентка также имеет факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (приём гормональной контрацепции на фоне табакокурения у женщин в возрасте 35 лет в десятки раз увеличивает риск + длительный авиаперелёт).

10. 3

Комментарии. У этой пациентки, вероятно, злокачественная анемия, приводящая к мегалобластной анемии. В анамнезе имеется аутоиммунное

заболевание щитовидной железы, которое связано со злокачественной анемией. Сочетание бледности слизистых оболочек, глоссита и проявлений периферической нейропатий указывает на дефицит витамина B_{12}. Исследования показывают, что панцитопения наряду с макроцитозом с гиперсегментированными нейтрофилами указывает на диагноз «дефицит витамина B_{12}». Это происходит из-за дефицита внутреннего фактора (ВФ), который необходим для усвоения кобаламина (витамина B_{12}). Лечение — экзогенное введение витамина B_{12} (кобаламин).

Пернициозная анемия является частой причиной дефицита B_{12} и лечится парентеральным (внутримышечным) введением витамина B_{12}. Добавление кобаламина улучшает функциональность ферментов, которым он необходим в качестве кофактора, а именно метионинсинтазы и метилмалонил-КоА мутазы. Это улучшает синтез ДНК и корректирует мегалобластную анемию, а также предотвращает нейрональную токсичность, связанную с накоплением метилмалонил-КоА. Хотя рекомендуется парентеральный путь введения, пероральные препараты с высоким содержанием препарата также могут обеспечить достаточное всасывание для коррекции дефицита.

Обычная схема лечения — ежедневные внутримышечные инъекции мекобаламина (1000 мкг) в течение первой недели. Затем следуют еженедельные инъекции в течение следующего месяца и ежемесячные инъекции в дальнейшем. Первоначальный ответ на лечение проявляется в увеличении ретикулоцитов, которое наблюдается в первую неделю. Затем следует коррекция макроцитоза и улучшение анемии в последующий месяц. Также можно использовать высокую пероральную дозу 1000–2000 мкг.

Глава 4. Нормоцитарные анемии

1. 3

Комментарии. Анамнез этого пациента должен вызвать клиническое подозрение на пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), приобретённый внутренний внутрисосудистый гемолитический процесс. ПНГ — это заболевание стволовых клеток, характеризующееся гемолитической анемией, вызванной патологией комплемента, красной мочой (из-за появления гемоглобина в моче) и тромбозом. Внутрисосудистый гемолиз также истощает оксид азота, что может привести к усилению сокращения гладких мышц. Боль в животе у этого пациента могла быть связана с повышенным мышечным тонусом или тромбом в брыжеечной вене, вызывающим ишемию. Эректильная дисфункция возникает из-за быстрого разрушения эритроцитов. Гаптоглобин — это белок, который поглощает внутрисосудистый гемоглобин, и снижение уровня гаптоглобина в сыворотке указывает на внутрисосудистый гемолитический процесс. Внутрисосудистый гемолиз также

будет характеризоваться гемоглобинурией. Скрининговыми тестами для ПНГ могут быть сахарозная проба и проба Хема. Диагностика также включает проточную цитометрию для качественных красных кровяных телец, дефицитных по белкам, обычно с гликозилфосфатидилинозитолом (GPI), а именно CD59 и CD55. Потеря GPI является основной причиной этого состояния.

2. 5

Комментарии. У данной пациентки развилась аутоиммунная гемолитическая анемия (IgG-опосредованная). Антитело IgG связывает эритроциты при относительно высокой температуре тела. Мембрана эритроцитов, покрытых антителами, поглощается макрофагами селезёнки, что приводит к образованию сфероцитов и, в конечном итоге, к гемолизу. Цефалоспорины, такие как цефтриаксон, могут вызывать аутоиммунную гемолитическую анемию. Лекарство обычно прикрепляется к мембране эритроцитов с последующим связыванием антител (IgG) с комплексом лекарственное средство — мембрана. Диагноз ставится с помощью теста Кумбса, который обнаруживает антитела IgG на поверхности эритроцитов. Лучшая начальная терапия — преднизолон. Также следует немедленно прекратить приём препарата. Если эпизоды повторяются, можно рассмотреть возможность спленэктомии. Ритуксимаб используется, когда спленэктомия не позволяет контролировать гемолиз. Азатиоприн является альтернативой для уменьшения потребности в стероидах в целом.

3. 2

Комментарии. Существует два типа аутоиммунной гемолитической анемии: IgG-опосредованная (тепловая) и IgM-опосредованная (холодовая). Гемолитическая анемия может быть идиопатической или вторичной по отношению к таким инфекциям, как вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ). ВЭБ — это вирус герпеса, которым инфицировано более 90% населения мира. Инфекция ВЭБ может варьировать от бессимптомной до инфекционного мононуклеоза.

4. 5

Комментарии. Представленные лабораторные данные подтверждают наличие аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с тепловыми агглютининами. Наличие тепловых антител IgG к эритроцитам приводит к гемолитической анемии, сфероцитозу, спленомегалии. Гемолиз осуществляется преимущественно в селезёнке. IgG выполняют роль опсонинов, с помощью которых эритроциты распознаются клетками ретикулоэндотелиальной системы селезёнки и разрушаются. Наиболее распространёнными факторами, предрасполагающими к болезни тепловых агглютининов, являются: аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и т. д.), лимфопролиферативные заболевания (хронический лимфоцитарный лейкоз), вирусные инфекции (ВИЧ и пр.), лекарственные препараты (к примеру, α-метилдопа).

5. 4

Комментарии. Резко сниженный гемоглобин с признаками гемолиза (желтуха, тёмная моча, ↑ ретикулоцитов, ↑ непрямого билирубина, ↑ ЛДГ) указывает на гемолитическую анемию. Положительный прямой тест Кумбса выявляет причину: антитела, связанные с поверхностной мембраной эритроцитов. Гемолитическая анемия в сочетании с циркулирующими антителами (положительный прямой тест Кумбса) соответствует аутоиммунной гемолитической анемии. Диагноз дополнительно подтверждается ядросодержащими эритроцитами и полихромазией, которые указывают на высвобождение незрелых эритроцитов в кровоток в результате повышенной эритропоэтической активности. Учитывая нормальную температуру тела, возраст и тяжесть гемолиза, пациент, вероятно, страдает идиопатической болезнью с тепловыми агглютининами.

6. 5

Комментарии. Гемоглобинурия напряжения («маршевая» гемоглобинурия) — форма внутрисосудистого гемолиза, является наиболее вероятной этиологией лабораторных отклонений, наблюдаемых у этой пациентки с анамнезом подготовки к марафону. Хотя точный механизм гемолиза при физической нагрузке до конца не изучен, считается, что это связано с механическим разрушением эритроцитов в нижних конечностях во время интенсивных физических упражнений (особенно бега и ходьбы по твёрдым поверхностям). Как и у этой пациентки, внутрисосудистый гемолиз обычно сопровождается ретикулоцитозом, повышением уровня ЛДГ, снижением уровня гаптоглобина и гемоглобинурией (красный цвет мочи).

7. 2

Комментарии. Замена аортального клапана показана пациентам с тяжёлым стенозом аорты. Внутрисосудистый гемолиз является относительно распространённым явлением у пациентов со стенозом аорты средней и тяжёлой степени, поскольку высокоскоростной турбулентный кровоток вблизи стенотического клапана приводит к изменению потоков на мембране эритроцитов. Гемолитическая анемия должна разрешиться после замены аортального клапана.

8. 3

Комментарии. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) вызвана врождённым дефицитом или образованием антител против ADAMTS13, которые обычно расщепляют большие мультимеры vWF. Персистенция больших молекул vWF у пациентов с ТТП вызывает повышенную адгезию и агрегацию тромбоцитов, что приводит к образованию микротромбов и потреблению тромбоцитов. Это приводит к развитию следующих проявлений: неврологические симптомы (головная боль), лихорадка, поражение почек (протеинурия, гематурия), микроангиопатическая

гемолитическая анемия (↓ Hb, ↑ ЛДГ, непрямая гипербилирубинемия, шистоциты), тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями (петехии, кровоточивость дёсен, скрытое кровотечение из желудочно-кишечного тракта). Беременность является известным фактором риска развития ТТП.

9. 3

Комментарии. Положительный прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) указывает на наличие антител против собственных эритроцитов пациентки. Эти антитела вызывают аутоиммунную гемолитическую анемию. Симптомы этой пациентки (усталость, желтуха склеры), лабораторные данные (снижение уровня гемоглобина, положительный прямой тест Кумбса) и недавняя инфекция верхних дыхательных путей соответствуют аутоиммунной гемолитической анемии, которая могла быть вызвана недавней инфекцией, например, вирусом Эбштейна — Барр. Гемолиз эритроцитов, вызванный антителами к холодовым агглютининам, приводит к высвобождению гемоглобина, что вызывает снижение уровня гаптоглобина, поскольку гемоглобин связан гаптоглобином.

10. 2

Комментарии. У пациента наблюдаются клинические признаки анемии (усталость, бледность) и гемолиза (повышение уровня ЛДГ, неопределяемый гаптоглобин) в результате образования гемагглютинина (положительный антиглобулиновый тест). Лечение пероральным преднизолоном является наиболее подходящим следующим шагом у этого пациента с аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми агглютининами. Этиология аутоиммунной гемолитической анемии этого пациента, вероятно, вторична по отношению к его недавнему приёму цефалоспорина, который, как известно, может вызывать заболевание. Другие сопутствующие состояния включают СКВ, иммунологические злокачественные новообразования (неходжкинская лимфома, ХЛЛ), вирусные инфекции и ВИЧ. Начальное лечение глюкокортикоидной терапией эффективно у большинства пациентов, но некоторым может потребоваться ритуксимаб или спленэктомия.

Глава 5. Острые лейкозы

1. 4

Комментарии. Эозинофильные стержневидные включения, обнаруженные в цитоплазме бластных клеток, известны как палочки Ауэра. Данная диагностическая находка патогномонична для острого миелобластного лейкоза. Характерный для острого миелобластного лейкоза симптомокомплекс включает повышенную усталость, петехиальные высыпания и спленомегалию, а для некоторых морфологических подтипов (особенно М3) характерно наличие палочек Ауэра. Биопсия костного мозга является вери-

фицирующим методом диагностики данного заболевания. Обнаружение > 20% миелобластов в костном мозге подтверждает диагноз.

2. 1

Комментарии. Анализ крови показал, что у пациента снижено количество эритроцитов и тромбоцитов, содержание лейкоцитов приближается к нижней границе нормы. Это указывает на нарушение гемопоэтической функции костного мозга вследствие его инфильтрации миелобластами. В мазке периферической крови пациентов, страдающих острым миелобластным лейкозом, определяется значительное количество бластных клеток по сравнению с хроническим лейкозом. Существенным критерием дифференциального диагноза между острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом является возраст пациента. Так, острый лимфобластный лейкоз часто встречается у детей и лиц молодого возраста, а острый миелобластный лейкоз чаще встречается в более старших возрастных группах. Цитохимический анализ бластных клеток позволяет дифференцировать бластные клетки при остром миелобластном лейкозе по положительной миелопероксидазной активности, при остром лимфобластном лейкозе анализ на клеточную миелопероксидазу отрицательный.

3. 1

Комментарии. У данного пациента острый лимфобластный лейкоз. Заболевание манифестирует с неспецифических симптомов, таких как лихорадка, боли в длинных трубчатых костях и повышенная кровоточивость. Мазок периферической крови для выявления бластных клеток — скорее прогностический метод исследования. Верифицировать острый лимфобластный лейкоз позволяет трепанобиопсия костного мозга, диагноз считается подтверждённым при наличии 20–25% бластных клеток в костном мозге.

4. 3

Комментарии. Мазок костного мозга выявил эозинофильные стержневидные включения в цитоплазме бластных клеток (палочки Ауэра), которые являются характерным симптомом острого миелобластного лейкоза. Миелопероксидаза, обнаруженная в гранулах миелобластов, также является потогномоничным симптомом. Клиника острого миелобластного лейкоза представлена симптомами анемии (усталость, общая слабость, бледность кожных покровов), тромбоцитопении (петехиальный тип кровоточивости), а также нейтропении (повышенная восприимчивость к инфекциям). Палочки Ауэра встречаются при многих морфологических типах острого миелобластного лейкоза, но особенно они характерны для М3-подтипа (острого промиелоцитарного лейкоза).

5. 4

Комментарии. Терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (TdT) — важный маркер острого лимфобластного лейкоза. Иммуногистохимический

анализ на миелопероксидазу при данном состоянии отрицательный, подтверждается диагноз острого лимфобластного лейкоза обнаружением антигенов лимфоцитов $CD3^+$ или $CD19^+$. Тест на наличие TdT более чем в 95% случаев будет положительным, особенно при L1 и L2 подтипах острого лимфобластного лейкоза, но данное исследование не является специфичным, поскольку при некоторых подтипах острого лимфобластного лейкоза, например L3, результат будет отрицательным. Оценка наличия терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы помогает дифференцировать острый лимфобластный лейкоз от неходжкинской лимфомы.

6. 5

Комментарии. Лимфаденопатия с $CD15^+$ и $CD30^+$ лимфоцитами характерна для лимфомы Ходжкина. Симптомы пациента, ранее имевшего такое гематологическое злокачественное новообразование, вызваны поражением костного мозга и снижением его гемопоэтической функции (бледность и постоянная усталость объясняются анемией, петехии — тромбоцитопенией). В мазке периферической крови обнаружены бластные клетки, имеющие эозинофильные стержневидные цитоплазматические включения (палочки Ауэра), что говорит о наличии острого миелобластного лейкоза. Радиационная терапия и алкилирующие химиопрепараты (прокарбазин и ифосфамид), применяемые для лечения лимфомы Ходжкина у данного пациента, являются важными факторами риска развития острого миелобластного лейкоза — наряду с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и синдромом Дауна. Диагноз «острый миелобластный лейкоз» подтверждается наличием > 20% миелобластов в биоптате костного мозга.

7. 1

Комментарии. В мазке периферической крови данного пациента будут выявлены палочки Ауэра — эозинофильные стержневидные включения в цитоплазме промиелоцитов, которые патогномоничны для острого промиелоцитарного лейкоза. Положительная реакция на миелопероксидазу клеток костного мозга позволяет исключить острый лимфобластный лейкоз. Учитывая возраст пациента, его жалобы и результаты физикального и лабораторного исследований, особенно наличие транслокации t(15;17) и отсутствие лимфаденопатии, подтверждают диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз». Экспрессия тартрат-резистентной кислой фосфатазы увеличивается в лимфоцитах при волосатоклеточном лейкозе. Данный тип неходжкинской лимфомы также способен вызывать у пациентов симптоматическую анемию и тромбоцитопению, но в подавляющем большинстве случаев он проявляется лейкопенией, спленомегалией и наличием в крови особых морфологических форм лимфоцитов с характерными «ворсинчатостью» и иммунофенотипом. Окончательно исключить волосатоклеточный лейкоз позволяет наличие у данного пациента транслокации t(15;17). Что же ка-

сается Pas-реакции (ШИК-реакции), то её применение в иммуногистохимических исследованиях направлено на выявление полисахаридов. С помощью данного исследования удаётся диагностировать многие заболевания, например, гликогенозы и болезнь Уиппла. Кластер дифференцировки (CD) 1A — белок, экспрессируемый на клетках Лангерганса. Он участвует в процессе презентации антигенов Т-лимфоцитам. Неконтролируемая пролиферация клеток Лангерганса ведёт к лангергансоклеточному гистиоцитозу, который, как правило, проявляется в детском возрасте литическим поражением костей (чаще всего в процесс вовлекаются кости черепа), кожной сыпью, лихорадкой, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией. Но для данной патологии нехарактерна транслокация t(15;17). Наконец, терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (TdT) является маркером незрелых форм лимфоцитов на ранних стадиях дифференцировки. Положительная реакция на TdT бластных клеток костного мозга позволяет дифференцировать острый лимфобластный лейкоз от острого миелобластного.

8. 1

Комментарии. В большинстве случаев терапия острого миелобластного лейкоза у пожилых пациентов начинается с применения комбинации антрациклинов (даунорубицин) и антиметаболитов-аналогов пиримидина, тормозящих синтез ДНК (цитарабин). Основные побочные эффекты данных препаратов — лихорадка, миелосупрессия и кардиотоксичность.

9. 3

Комментарии. Наличие транслокации t(15;17) указывает на острый промиелоцитарный лейкоз (М3-подтип острого миелобластного лейкоза). Помимо симптомов лейкоза, у пациента присутствует коагулопатия (гематомный тип кровоточивости, низкий уровень фибриногена). Трансретиноевая кислота играет важную роль в дифференцировке клеток. Транслокация t(15;17), которая встречается при М3-подтипе острого миелобластного лейкоза (остром промиелоцитарном лейкозе), вызывает мутацию гена, кодирующего рецептор ретиноевой кислоты, поэтому физиологический уровень ретиноевой кислоты в организме является недостаточным для нормальной дифференцировки гранулоцитов. Таким образом, приём трансретиноевой кислоты в высоких дозах может индуцировать созревание низкодифференцированных клеток, приводя к ремиссии лейкоза.

10. 2

Комментарии. Лизис клеток приводит к высвобождению нуклеиновых кислот, из-за чего развивается гиперурикемия. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, предотвращая образование мочевой кислоты. Это позволяет снизить риск отложения кристаллов урата в почках и суставах (подагры). Синдром лизиса опухоли — опасное для жизни осложнение, возникающее у пациентов на фоне химиотерапии. В основе патогенеза

данного состояния лежит повышение уровней фосфатов, мочевой кислоты, калия, а также развитие почечной недостаточности. Помимо аллопуринола, в группах высокого риска развития синдрома лизиса опухоли хорошие результаты показывает приём расбуриказы.

Глава 6. Хронические миелопролиферативные заболевания

1. 3

Комментарии. Транслокация t(9;22)(q34;22q11) приводит к появлению филадельфийской хромосомы. Это вызывает слияние гена *BCR* (область кластера точки разрыва), расположенного на 22-й хромосоме, с геном *ABL1* 9-й хромосомы. *ABL* происходит от Abelson, вируса лейкемии, который имеет схожий белок. Филадельфийская хромосома обнаруживается у 95% пациентов с хроническим миелолейкозом (для выявления транслокации применяется цитогенетическое исследование костного мозга — кариотипирование). При неинформативности цитогенетического исследования клеток костного мозга используется молекулярно-цитогенетическое исследование (флуоресцентная гибридизация in situ или метод FISH) или цепная реакция обратной транскриптазы-полимеразы (ПЦР с обратной транскрипцией) для выявления *BCR-ABL*. Филадельфийская хромосома также обнаруживается у пациентов с острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (B-ALL), острым миелобластным лейкозом (AML) и острым лейкозом со смешанным фенотипом (MPAL).

2. 4

Комментарии. Хроническая усталость и чувство переполнения в брюшной полости — частые жалобы пациентов с хроническим миелолейкозом. Увеличение живота обусловлено спленомегалией, возникающей у 50% пациентов с таким диагнозом. В общем анализе крови у пациентов с хроническим миелолейкозом обнаруживается лейкоцитоз с избыточной пролиферацией клеток миелоидного ростка кроветворения, в том числе базофилов и эозинофилов. Выявление транслокации t(9;22) требуется для диагностики хронического миелолейкоза. На филадельфийской хромосоме, возникающей при данной транслокации, находится ген *BCR-ABL*, кодирующий гибридный белок с тирозинкиназной активностью.

3. 5

Комментарии. У данного пациента хронический миелолейкоз. Устойчивое содержание или увеличение количества лейкоцитов, превышающее 100×10^9/л и резистентное к терапии, — критерий диагностики фазы акселерации хронического миелолейкоза. Хроническая фаза данного заболевания диагностируется при наличии не менее 10% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге. Бластный криз характеризуется нали-

чием 20% и более бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге или экстрамедуллярной пролиферацией бластных клеток. Устойчивость к терапии ингибиторами тирозинкиназы указывает на развитие фазы акселерации хронического миелолейкоза, но данный критерий является дополнительным, согласно рекомендациям ВОЗ от 2018 года, требуется наличие других критериев для постановки диагноза.

4. 1

Комментарии. Терапией выбора при хроническом миелолейкозе является ингибитор тирозинкиназы иматиниб. Данный препарат избирательно ингибирует фермент BCR-ABL-тирозинкиназу, экспрессирующийся в результате слияния гена *BCR* (breakpoint cluster region) и протоонкогена *ABL* (Abelson). Также иматиниб избирательно тормозит пролиферацию и инициирует апоптоз клеток, экспрессирующих BCR-ABL-тирозинкиназу. Трёхлетняя выживаемость на фоне применения данного препарата приближается к 94%. Приём иматиниба продолжают до тех пор, пока не наступит молекулярная ремиссия, подтверждённая методом ПЦР.

5. 4

Комментарии. Примерно в половине случаев хронический миелолейкоз протекает бессимптомно и выявляется лишь при проведении общего анализа крови. У большинства пациентов наблюдается хроническая фаза этого заболевания, для него характерны симптомы, связанные с анемией и спленомегалией. В настоящее время имеется 4 одобренных FDA (Food and Drug Administration) препарата первой линии для лечения хронического миелолейкоза в хронической фазе. Все лекарства представляют собой различные поколения тирозинкиназы, в их числе: иматиниб — 1-е поколение, дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб — 2-е поколение. Понатиниб — ингибитор тирозинкиназы 3-го поколения. В дозировке 45 мг в сутки данный препарат применяется для лечения хронического миелолейкоза в хронической фазе у пациентов, резистентных к терапии предыдущими поколениями ингибиторов тирозинкиназы, в том числе у носителей мутации T315I.

6. 3

Комментарии. У данного пациента наблюдается истинная полицитемия — миелопролиферативное заболевание, чаще всего вызванное мутацией янус-киназы 2 (*JAK2*). Наличие данной мутации позволяет клеткам миелоидного ростка кроветворения, в первую очередь эритроцитам, пролиферировать в отсутствие эритропоэтина. Часто у пациентов с истинной полицитемией наблюдается увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов. Клинически данное миелопролиферативное заболевание проявляется повышенной утомляемостью и немотивированной потерей веса, а также симптомами плеторического синдрома: гиперемией лица и гепатоспленомегалией. Кроме того, у пациентов с истинной полицитемией увеличивает-

ся количество базофилов и тучных клеток из-за пролиферации лейкоцитов, что клинически проявляется кожным зудом и повышением температуры тела. В стандарт обследования пациентов входят общий анализ крови, определение уровней мочевой кислоты и эритропоэтина. О наличии истиной полицитемии свидетельствуют увеличение количества эритроцитов в сочетании с лейкоцитозом и тромбоцитозом, повышение уровня мочевой кислоты (из-за интенсивной пролиферации клеток крови). Уровень эритропоэтина, как правило, ниже нормы.

7. 5

Комментарии. Симптомы истинной полицитемии в начале остаются малозаметными и связаны с повышенной вязкостью крови из-за увеличения количества форменных элементов. Редким, но весьма характерным симптомом этого заболевания является эритромелалгия — внезапная жгучая боль в верхних конечностях. Также пациенты с истинной полицитемией предъявляют жалобы на кожный зуд, усиливающийся при воздействии тепла, подагрический артрит и пептические язвы. Другими симптомами являются гиперемия лица, гипертония и гепатоспленомегалия. Наличие истинной полицитемии следует заподозрить у пациентов с эритроцитозом, увеличением гемоглобина и/или гематокрита и уровнем насыщения артериальной крови кислородом > 92 %. Диагностика этого заболевания включает исследование на наличие мутации *JAK2* и биопсию костного мозга.

8. 4

Комментарии. Стратегия лечения при истинной полицитемии определяется высоким или низким риском. Низкий риск определяется у пациентов моложе 60 лет без тромбозов в анамнезе. В категорию высокого риска попадают пациенты старше 60 лет и/или с наличием тромбозов в анамнезе. Всем пациентам из группы высокого риска выполняется флеботомия для достижения уровня гематокрита Ht < 45 %, назначается ежедневный приём аспирина, а также циторедукционная терапия для минимизации рисков осложнений и бласттрансформации. Гидроксикарбамид — препарат, с которого чаще всего начинается циторедукционная терапия. Это обусловлено его эффективностью, относительно более низким числом побочных эффектов и низкой стоимостью. Бусульфан, руксолитиниб и пегилированный интерферон являются альтернативными препаратами, которые применяются при неэффективности или плохой переносимости гидроксикарбамида.

9. 1

Комментарии. У данного пациента имеется гематологическое злокачественное новообразование. Повышенная усталость, непреднамеренная потеря веса, головная боль, высокое артериальное давление и повышение уровня эритроцитов и гемоглобина являются симптомами, характерными для истинной полицитемии. Полицитемия — это увеличение абсолютной

массы эритроцитов. При истинной полицитемии с низким уровнем эритропоэтина в 95% случаев выявляется мутация гена янус-киназы *JAK2*. Пациенты моложе 60 лет и без тромбозов в анамнезе могут быть отнесены к группе низкого риска, им показана терапия низкими дозами аспирина и флеботомия для достижения целевого уровня гематокрита — Ht < 45%. Клинически истинная полицитемия проявляется повышенной усталостью, головной болью, головокружением, а также неврологическими симптомами (временное ухудшение зрения или транзиторная ишемическая атака). При физикальном осмотре может быть выявлена особая красно-цианотичная окраска кожи лица и акроцианоз в сочетании со жгучими болями (эритромелалгия). Необходимо определить уровни сывороточного ферритина, витамина B_{12}, фолиевой кислоты, креатинина, мочевины, а также оценить биохимические показатели функций печени. Приём железа противопоказан при истинной полицитемии, поскольку лечение направлено на развитие железодефицитной анемии посредством кровопускания. Гидроксимочевина добавляется в схему лечения, если пациент относится к группе высокого риска (возраст ≥ 60 лет и/или эпизоды тромбоза в анамнезе).

10. 3

Комментарии. Вторичная полицитемия встречается гораздо чаще, чем первичная, поэтому она требует исключения при обследовании пациента с подозрением на истинную полицитемию. Повышенный уровень эритропоэтина у данной пациентки говорит в пользу вторичной полицитемии. Учитывая высокий индекс массы тела, ей необходимо пройти обследование для исключения обструктивного апноэ во сне, которое может вызывать развитие вторичной полицитемии в ответ на хроническую гипоксемию. Истинная полицитемия проявляется снижением уровня эритропоэтина из-за подавления его выработки по механизму отрицательной обратной связи при избыточной продукции эритроцитов. Гидроксикарбамид и флеботомия — схема лечения первой линии первичной (истинной) полицитемии при подтверждении данного диагноза.

Глава 7. Хронический лимфоцитарный лейкоз

1. 3

Комментарии. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый распространённый подтип лейкозов, в первую очередь поражает взрослых старше 50 лет, причём мужчин в два раза чаще, чем женщин. Пациенты с хроническим лимфолейкозом могут иметь бессимптомное течение некоторое время, в то же время заболевание может проявляться неспецифическими симптомами, такими как потеря веса, усталость, лимфаденопатия и спленомегалия. Клиническое подозрение подтверждается с помощью проточной цито-

метрии. Наиболее распространённый подход к лечению — паллиативная химиотерапия, и её часто начинают только при появлении симптомов.

2. 1

Комментарии. У пациентки наблюдаются симптомы бактериальной пневмонии, которая обычно вызывает лёгкий лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. Лимфоцитоз и шейная лимфаденопатия с гепатоспленомегалией указывают на хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Одно из осложнений — повышенный риск и тяжесть инфекций, потому что иммунная система не работает полноценно. ХЛЛ диагностируется с помощью проточной цитометрии, которая выявляет клон зрелых В-клеток. Биопсия редко проводится для диагностики, хотя она имеет прогностическое значение.

3. 4

Комментарии. Пациентам с делецией 17p в более молодом возрасте и у которых есть HLA-совместимый донор, в качестве альтернативы рекомендуется трансплантация костного мозга. Делеция 17p является наихудшим прогностическим фактором для ХЛЛ, и пациентам с этой цитогенетической аномалией рекомендуется трансплантация костного мозга. Делеция 13q является хорошим прогностическим фактором при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Трисомия 12 считается плохим прогностическим фактором для ХЛЛ, но не так серьёзна, как делеция 17p, и, таким образом, не требует агрессивного лечения с помощью трансплантации костного мозга. Трисомия по хромосоме 21 (синдром Дауна) не связана с ХЛЛ, а связана с ОМЛ.

4. 2

Комментарии. В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз — болезнь взрослых. Чаще всего наблюдается у мужчин в возрасте старше 50 лет и часто является случайной находкой при обычном анализе крови. Многие пациенты при постановке диагноза имеют бессимптомное течение в виде изолированного лимфоцитоза, что не требует немедленного лечения. По мере прогрессирования болезни присоединяются лимфаденопатия, органомегалия, анемия и тромбоцитопения. Эти характеристики являются критериями для постановки стадии по двум системам: системе Rai, более распространённой в США, и системе Binet, используемой в Великобритании и Европе. Кроме того, определение клеточных маркеров с помощью проточной цитометрии может помочь в определении вероятного прогноза для каждого пациента. ZAP-70 и CD38 являются клеточными маркерами, которые обнаруживаются на незрелых В-лимфоцитах и, следовательно, указывают на худший прогноз.

5. 2

Комментарии. Безболезненная генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия у человека старше 65 лет наводят на мысль о хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), наиболее распространённом типе лейкоза в этой воз-

растной группе. ХЛЛ также является наиболее распространённой причиной генерализованной лимфаденопатии у пациентов старше 65 лет. Раздавленные клетки (лимфоциты) в мазке крови (тени Боткина — Гумпрехта) являются характерными диагностическими маркерами ХЛЛ. Обнаружение иммунофенотипа В-ХЛЛ (CD19, CD20, CD23) при проточной цитометрии ещё больше подтвердило бы диагноз. У бессимптомных пациентов лечение часто не требуется, так как оно вряд ли увеличит продолжительность жизни.

6. 2

Комментарии. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) связан с иммуноопосредованными цитопениями, включая аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА), иммунную тромбоцитопению, а также с другими иммунологическими нарушениями, включая гипогаммаглобулинемию. Аутоиммунная гемолитическая анемия встречается у 10–20 % пациентов с ХЛЛ независимо от стадии заболевания. У пациента с ХЛЛ повышенный уровень ЛДГ, ретикулоцитоз и полихромазия, наблюдаемые в мазке периферической крови, позволяют предположить диагноз «аутоиммунная гемолитическая анемия». Наличие анемии на основе АИГА и ХЛЛ не означает плохого прогноза, связанного с анемией, вызванной замещением костного мозга. Микроангиопатическая гемолитическая анемия проявляется шистоцитами в мазке периферической крови, чего не наблюдается при ХЛЛ. B_{12}-дефицитная анемия имеет неврологические и гастроэнтерологические проявления. Наряду с панцитопенией и ретикулоцитопенией отмечается снижение витамина B_{12} в сыворотке крови в сочетании с повышением уровней метилмалоновой кислоты и гомоцистеина.

7. 4

Комментарии. У этого пациента наблюдаются хроническая прогрессирующая усталость, безболезненная генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, что может объяснить его дискомфорт в животе. Кроме того, у него выявлены боль в левом плече, лимфоцитоз, размазанные клетки и клетки с экспрессией CD20. Воздействие органических растворителей, например, при работе на обувной фабрике, увеличивает риск развития гематологических заболеваний, что делает хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) наиболее вероятным диагнозом. Тромбоцитопения обычно проявляется на более поздних стадиях ХЛЛ и указывает на серьёзное нарушение функции костного мозга. Пациенты с тромбоцитопенией ($< 100\,000/мм^3$), в дополнение к другим данным (то есть лимфоцитозу, лимфаденопатии, гепатомегалии и/или спленомегалии и анемии), имеют худший прогноз среди лиц с ХЛЛ (медиана выживаемости 19 месяцев).

8. 4

Комментарии. Наиболее подходящим начальным лечением бессимптомного пациента с хроническим лимфолейкозом на ранней стадии являет-

ся наблюдение. По результатам обследования и лабораторной оценки у пациента ХЛЛ 0 стадии.

В мазке периферической крови пациентов с ХЛЛ обычно наблюдается периферический лимфоцитоз с небольшими лимфоцитами; обычными иммунофенотипическими маркерами являются положительность CD5 и CD23 с нечётким CD20. Раннее лечение бессимптомных пациентов с ХЛЛ не показало улучшения результатов. Следовательно, наблюдение — лучший способ ведения пациента.

CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) с химиотерапией ритуксимабом или без неё подходит для больших В-клеточных лимфом и Т-клеточных лимфом соответственно, но не для ХЛЛ.

Показания для лечения ХЛЛ включают потерю веса > 10%, обширную/симптоматическую спленомегалию, ухудшение лимфаденопатии с симптомами, глубокую усталость, стойкую ночную потливость и недостаточность костного мозга из-за поражения ХЛЛ. Другие показатели для начала лечения включают более короткое время удвоения лимфоцитов.

9. 2

Комментарии. Пациент с представленным клиническим сценарием имеет моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБЛ) при отсутствии других признаков лимфопролиферативных нарушений.

Этот пациент страдает хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с высоким содержанием МБЛ, характеризующимся иммунофенотипом, аналогичным ХЛЛ, и абсолютным количеством лимфоцитов > 2000 клеток/мкл.

Мониторинг с анамнезом, физикальным осмотром и общим анализом крови показан дважды в год в течение первых двух лет для большого количества МБЛ. Визуализация, биопсия костного мозга и лимфатического узла, повторная цитометрия периферического кровотока обычно не показаны.

10. 4

Комментарии. Этот пациент имеет в анамнезе рецидивирующую вирусную инфекцию и проявляет симптомы В, указывающие на то, что у него есть состояние, вызывающее иммуносупрессию. Безболезненная лимфаденопатия и гепато-/спленомегалия, наряду с лимфоцитарным лейкоцитозом и подавлением других линий клеток крови (гранулоцитопения и тромбоцитопения), предполагают гематологические нарушения. Размазанные клетки (лимфоциты) в мазке периферической крови и обнаружение В-клеточных антигенов CD5, CD19, CD20 и CD23 при проточной цитометрии свидетельствуют о хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ).

Химиотерапия хронического лимфолейкоза флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом подходит пациентам с тяжёлыми симптомами (сильная усталость или болезненность лимфатических узлов) или с признаками прогрессирующего заболевания (гепатоспленомегалия или тром-

боцитопения). Это было бы предпочтительным лечением для 63-летнего мужчины с симптомами ХЛЛ.

Глава 8. Множественная миелома

1. 2

Комментарии. Жалобы пациента и результаты осмотра (прогрессирующая утомляемость, боли в костях и подозрение на патологический перелом позвонка), данные лабораторных и инструментальных исследований (анемия, гиперкальциемия, повышение щелочной фосфатазы), признаки резорбции костной ткани и множественные небольшие остеолитические поражения черепа — все эти симптомы указывают на множественную миелому. Электрофорез белков сыворотки — это наиболее подходящий метод исследования при подозрении на множественную миелому, который позволяет выявить моноклональную продукцию белка злокачественной плазматической клеткой на основании появления так называемого М-градиента (М-спайка) в области γ-глобулина при электрофорезе белков плазмы крови. Последующая иммунофиксация сывороточных белков позволит определить тип моноклонального белка, в большинстве случаев из-за выработки аномального IgG (50%) или IgA (25%). Также у пациентов со множественной миеломой могут присутствовать анемия, тромбоцитопения и лейкопения, это обусловлено инфильтрацией костного мозга злокачественными плазматическими клетками, которые подавляют нормальный гемопоэз. Гиперкальциемия обусловлена избыточной активацией остеокластов на фоне повышенной выработки активирующих факторов, всё это приводит к резорбции костной ткани.

2. 4

Комментарии. У пациентки наблюдаются признаки почечной недостаточности: олигурия, периферические отёки (указывают на перегрузку жидкостью) и повышенные уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови. Её жалобы на утомляемость, постоянные боли в костях и запоры (которые могли быть вызваны гиперкальциемией) вместе с данными об анемии и гиперкальциемии делают множественную миелому наиболее вероятным диагнозом. Отложение большого количества нефротоксичных лёгких цепей иммуноглобулина (белков Бенс-Джонса) — причина миеломной нефропатии и наиболее частой формы острого или подострого повреждения почек у пациентов со множественной миеломой. Лёгкие цепи иммуноглобулина вызывают воспаление в канальцах почек, приводя к их обструкции. Кроме того, белки Бенс-Джонса способны оказывать прямое нефротоксическое действие, вызывая атрофию канальцев нефронов. Анализ мочи не позволяет обнаружить лёгкие цепи иммуноглобулина, поскольку является специфичным для альбуминов. Более точно диагностировать миеломную неф-

ропатию позволяет положительный тест на сульфосалициловую кислоту мочи и/или электрофорез белков мочи. Помимо миеломной нефропатии, поражение почек у пациентов со множественной миеломой может быть вызвано другими механизмами, в том числе AL амилоидозом, проявляющимся нефротическим синдромом из-за гломерулярной дисфункции или гиперкальциемией, вызывающей нефрокальциноз.

3. 1

Комментарии. Боль в спине, анемия, повышение уровня креатинина, агрегация эритроцитов, М-градиент при электрофорезе белков плазмы крови и литическое поражение костей являются характерными симптомами множественной миеломы. Пациенты с таким диагнозом более восприимчивы к инфекциям (чаще всего у них наблюдаются инфекции мочевыводящих путей и пневмонии) из-за бесконтрольной выработки неактивных моноклональных иммуноглобулинов (чаще всего IgG и A) и дисфункции лимфоцитов.

4. 5

Комментарии. Вялость, спутанность сознания и тошнота у этого пациента являются следствием гиперкальциемии. Жалобы, данные объективного осмотра и лабораторные показатели указывают на множественную миелому. Она характеризуется неконтролируемой пролиферацией плазматических клеток и диффузной инфильтрацией костного мозга ими. Это приводит к нарушению гемопоэза, что проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией. Кроме того, множественная миелома характеризуется остеолизом, приводящим к гиперкальциемии и диффузной боли в костях. Признаками манифестации множественной миеломы являются анемия, боль в костях (у данного пациента болело бедро), повышение уровня креатинина (признак миеломной нефропатии).

5. 3

Комментарии. У пациентки имеются симптомы рестриктивной кардиомиопатии с признаками сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (одышка, периферические отёки, отёк лёгких, снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ, симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение конечного диастолического объёма и фракция выброса — 55%). В сочетании с макроглоссией это указывает на амилоидоз, происхождение которого связано со множественной миеломой. С отложением амилоида также связано поражение почек у данной пациентки.

6. 3

Комментарии. У пациента имеются симптомы, указывающие на множественную миелому (повышенная утомляемость, нормоцитарная анемия, гиперкальциемия). Белок Бенс-Джонса является критерием диагноза «множественная миелома». Данный белок представляет собой лёгкие цепи (как правило, каппа-цепи) иммуноглобулина, продуцируемые плазматическими клет-

ками. Электрофорез белков сыворотки крови выявляет М-градиент, для подтверждения диагноза проводится биопсия костного мозга. Белок Бенс-Джонса можно выявить у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрёма.

7. 2

Комментарии. Множественная миелома — это злокачественная плазмоклеточная опухоль, которая проявляется болью в костях и их патологическими переломами (часто возникают компрессионные переломы тел позвонков), гиперкальциемией, анемией и почечной недостаточностью. Остеопения и остеолиз затрагивают все кости скелета, эти процессы реализуются через активацию остеокластов цитокинами, продуцируемыми миеломой. Бисфосфонаты, такие как золедроновая и памидроновая кислоты, являются препаратами патогенетической терапии, они ингибируют остеокласты, уменьшая костную резорбцию.

8. 2

Комментарии. Множественная миелома проявляется болью в костях, анемией, остеопенией и остеолизом (на их фоне возможны патологические переломы), гиперкальциемией, почечной недостаточностью. Для верификации диагноза «множественная миелома» необходимо взятие биопсии костного мозга. Множественная миелома считается бессимптомной (тлеющей), когда содержание клональных плазматических клеток в костном мозге находится в диапазоне от 10 до 59%. Если количество плазматических клеток превышает 60%, то множественная миелома считается активной. Дополнительные диагностические критерии множественной миеломы, опубликованные Международной рабочей группой по миеломной болезни в 2014 году, включают: > 1 очагового остеолитического поражения костей, отношение вовлечённых и невовлечённых свободных лёгких цепей > 100 (нормальные значения 0,26–1,65) и ≥ 1 из признаков поражения органов-мишеней (CRAB). Аббревиатуре CRAB соответствуют: C — повышение уровня кальция в сыворотке крови, R — почечная недостаточность, A — анемия, B — поражение костей.

9. 4

Комментарии. Результаты обследования данной пациентки указывают на наличие множественной миеломы (> 10% плазматических моноклональных клеток в костном мозге и поражение органов-мишеней). Несмотря на то, что у таких пациентов удаётся достичь длительной ремиссии после трансплантации аллогенных стволовых клеток, данный метод лечения не является терапией первой линии, хотя в условиях эксперимента он показал хорошие результаты в терапии множества вялотекущих и агрессивных неходжкинских лимфом. Но аллогенная трансплантация стволовых клеток не подходит для индукционного лечения множественной миеломы. Ибрутиниб — относительно недавно одобренный ингибитор тирозинкина-

зы Брутона (ТКБ) для лечения неходжкинских лимфом, но он не используется в терапии множественной миеломы. Терапией выбора для данной пациентки является индукционная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

10. 4

Комментарии. Биопсия костного мозга у данного пациента выявила внутриядерные ШИК-позитивные включения IgM в плазматических клетках (тельца Датчера). Макроглобулинемия Вальденстрёма — это медленнопрогрессирующий тип неходжкинской лимфомы, который вызывается выработкой аномальных антител IgM моноклональными плазматическими клетками. Обычно данная патология проявляется в пожилом возрасте нарушением функции и снижением количества тромбоцитов, анемией, прогрессирующей нейропатией и синдромом гипервязкости крови. Возможно увеличение лимфатических узлов. Также наблюдается увеличение СОЭ, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Электрофорез сывороточных белков выявляет М-градиент IgM, необходимый для диагностики данного заболевания. Биопсия костного мозга часто показывает характерные тельца Датчера. Лечение включает введение антител к CD20 (ритуксимаба) и плазмаферез в случае синдрома повышенной вязкости крови.

Глава 9. Агранулоцитоз

1. 3

Комментарии. Пациентка недавно начала принимать антитиреоидные препараты (тиомазол), которые могут привести к агранулоцитозу. Боль в горле может быть начальным проявлением у пациента с агранулоцитозом. Таким образом, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой должен быть выполнен для исключения нейтропении (агранулоцитоза). Нейтропения или агранулоцитоз могут протекать бессимптомно или проявляться различными симптомами. Экспресс-тест на стрептококк используется для выявления бактериального фарингита.

2. 1

Комментарии. Клозапин используется в основном для лечения рефрактерной шизофрении. Хотя он очень эффективен при лечении шизофрении, он имеет серьёзные побочные эффекты, которые могут включать опасный для жизни агранулоцитоз, наблюдаемый у этого пациента. Примерно у 1–2% всех пациентов, начинающих принимать клозапин, в конечном итоге развивается агранулоцитоз (обычно в первые месяцы лечения), хотя этот риск значительно снижается после первого года лечения. Наиболее частыми симптомами агранулоцитоза являются язвы в полости рта, лихорадка, недомогание и повышенный риск развития таких инфекцион-

ных заболеваний, как пневмония. Общий анализ крови следует проводить еженедельно в течение первых 6 месяцев лечения, через неделю в период от 6 месяцев до 1 года и каждые 4 недели после 1 года. Больные с лёгким агранулоцитозом требуют более частого мониторинга, а больные с тяжёлым агранулоцитозом должны отменить препарат.

3. 2

Комментарии. У этого пациента, недавно прошедшего химиотерапию, лихорадка > 38,3 °С и абсолютное число нейтрофилов < 500 клеток/мкл (АЧН = лейкоциты × [общий процент нейтрофилов / 100]) говорят о наличии нейтропенической лихорадки.

При нейтропении нарушается опосредованный нейтрофилами воспалительный ответ на бактериальные инфекции. Риск серьёзной инфекции напрямую связан со степенью и продолжительностью нейтропении. Чтобы свести к минимуму риск смертности, пациентам с нейтропенической лихорадкой следует немедленно назначить эмпирически антибиотики широкого спектра действия после взятия посевов крови (в дополнение к посевам, взятым из любого подозрительного очага инфекции). Внутривенная терапия антисинегнойным бета-лактамным антибиотиком (цефепим, меропенем, пиперациллин/тазобактам), который охватывает как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии, рекомендуется пациентам с высоким риском (пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями и предшествующей грибковой инфекцией). Пациентам с факторами риска MRSA (с постоянными катетерами) следует добавить ванкомицин. Если лихорадка сохраняется в течение 72 часов после начала лечения антибиотиками, пациент должен быть повторно обследован на грибковую или вирусную инфекцию.

4. 3

Комментарии. Одним из побочных эффектов химиотерапии является панцитопения. Больной показано введение филграстима. Филграстим, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), используется для ускорения продукции, созревания, миграции и цитотоксичности нейтрофилов. Химиотерапия является ведущей причиной панцитопении, включая агранулоцитоз у онкологических больных. Профилактический ванкомицин, пероральный амоксициллин и амфотерицин, глюкокортикоиды, как правило, не добавляются в режим химиотерапии рака без признаков и симптомов инфекции.

5. 2

Комментарии. Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) рекомендуются в качестве профилактики у пациентов с нейтропенией, вызванной химиотерапией, или у пациентов с предполагаемым абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) < $0{,}5 \times 10^9$/л в течение > 7 дней и при отсутст-

вии противопоказаний к фторхинолонам. АЧН рассчитывается как процент сегментоядерных нейтрофилов, умноженный на общее количество лейкоцитов. В этом случае это будет $900 \times 50\%$, или $0{,}45 \times 10^9$/л. При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и многих других гематологических видах рака и солидных опухолях, которые лечат интенсивной цитотоксической терапией, нейтропения, вызванная химиотерапией, остаётся важной причиной заболеваемости и смертности. Антибиотическая, противогрибковая и противовирусная профилактика полезна при нейтропении, вызванной химиотерапией. Пациенты с вызванной химиотерапией нейтропенией после индукционной терапии ОМЛ, у которых нет признаков инфекции, включая лихорадку, должны получать профилактические фторхинолоны (левофлоксацин) и противогрибковые препараты (позаконазол). Для лиц, серопозитивных к вирусу простого герпеса или вирусу ветряной оспы, к профилактическому режиму добавляют ацикловир или валацикловир.

Эмпирическое лечение антибиотиками широкого спектра действия в виде монотерапии (имипенемом, меропенемом или пиперациллин-тазобактамом) показано пациентам с вызванной химиотерапией нейтропенией и лихорадкой без какого-либо идентифицируемого источника инфекции. Решение о госпитализации таких пациентов принимается индивидуально в зависимости от общего состояния пациента.

Глава 10. Геморрагические диатезы

1. 1

Комментарии. У пациента имеются признаки аномального кровотечения и положительный симптом поясничной мышцы, что должно вызвать подозрение о гематоме поясничной мышцы. Удлинённое протромбиновое время указывает на дисфункцию внешнего пути коагуляционного каскада. Витамин К играет важную роль в активации факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а его дефицит может привести к нарушению свёртывания крови. Дефицит витамина К характеризуется удлинением протромбинового времени (как видно у этого пациента) и может быть вызван антагонизмом (при терапии варфарином), снижением выработки (при заболеваниях печени — циррозе печени) или снижением всасывания (плохой пероральный приём, изменение кишечной флоры). Дефицит витамина К у этого пациента, вероятно, является многофакторным, телеангиэктазии и анамнез пагубного употребления алкоголя делают возможным наличие заболевания печени, при этом он наверняка плохо питался, и его кишечная флора, возможно, была изменена приёмом антибиотиков. Удлинение АЧТВ также может наблюдаться при тяжёлом дефиците витамина К из-за ингибирования фактора IX.

2. 2

Комментарии. Эта пациентка с подтверждённым диагнозом «лёгочная эмболия» лечилась активатором тканевого плазминогена (tPA), и впоследствии у неё развилось кровотечение как осложнение терапии. Тканевые активаторы плазминогена (альтеплаза) усиливают тромболиз, превращая плазминоген в плазмин, который непосредственно растворяет тромб путём деградации фибрина. Антифибринолитики, такие как транексамовая кислота, могут обратить вспять эффекты tPA, ингибируя активацию плазминогена, препятствуя тем самым эффектам плазмина. Без плазмина фибрин больше не расщепляется. В дополнение к антифибринолитикам современные руководства также рекомендуют введение свежезамороженной плазмы или криопреципитата в случаях кровотечения из-за тромболитической терапии.

3. 3

Комментарии. Чрезмерное кровотечение у молодого мужчины при лёгком ушибе с вероятным семейным анамнезом заболевания у дяди по материнской линии и изолированным повышением АЧТВ очень подозрительно на гемофилию. Поскольку гемофилия является Х-сцепленным рецессивным расстройством, она поражает почти исключительно мужчин и 2/3 пациентов имеют положительный семейный анамнез у родственника мужского пола по материнской линии. Для гемофилии характерны лёгкие кровоподтёки и припухлость суставов (вероятно, гемартроз) у дяди по материнской линии. Наследственные гемофилии вызывают изолированный дефицит фактора VIII, IX или XI (все части внутреннего пути свёртывания), представляющий собой изолированное повышение АЧТВ.

4. 5

Комментарии. Молодая женщина с кожно-слизистым кровотечением, гематурией и петехиями. Лабораторные исследования выявили тяжёлую тромбоцитопению и удлинение времени кровотечения без какого-либо повышения активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) или протромбинового времени (ПТВ), а также нормальное содержание гемоглобина и лейкоцитов. Учитывая отсутствие факторов риска изолированной тромбоцитопении у этой пациентки, таких как лекарственные препараты, хронические заболевания (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, СКВ), миелодиспластический синдром, беременность, в сочетании с отсутствием гепатоспленомегалии, лимфаденопатии или лихорадки, наиболее вероятной этиологией её симптомов является иммунная тромбоцитопения (ИТП). ИТП вызывается образованием антител IgG против тромбоцитов и последующим удалением комплекса тромбоцит — антитело из кровообращения селезёнкой. Как следствие, увеличивается выработка мегакариоцитов костного мозга и тромбоцитов.

5. 2

Комментарии. Наличие в анамнезе этой пациентки меноррагии и петехий в сочетании с тромбоцитопенией и нормальным профилем свёртываемости крови свидетельствует об иммунной тромбоцитопении. Повышение уровня антител к двуспиральной ДНК, наблюдаемое у этой пациентки, является высокоспецифичным для системной красной волчанки, которая является частой причиной вторичной ИТП. ИТП может проявляться до развития других проявлений СКВ. ИТП характеризуется IgG-опосредованным разрушением циркулирующих тромбоцитов, поэтому пациентам с тяжёлой тромбоцитопенией обычно требуется иммуносупрессивная терапия. Высокодозная кортикостероидная терапия (преднизолон 1–2 мг/кг/сут) показана в качестве первой линии лечения ИТП у пациентов с количеством тромбоцитов $< 20 \times 10^9$/л. В качестве альтернативы можно также использовать внутривенные иммуноглобулины или анти-D иммуноглобулины (только для резус-положительных пациентов). У пациентов, у которых ИТП остаётся рефрактерной, агонисты рецепторов тромбопоэтина и ритуксимаб являются возможными терапевтическими опциями. У пациентов, которые продолжают иметь тяжёлую тромбоцитопению и/или значительное кровотечение, несмотря на иммуносупрессивную терапию, решается вопрос о проведении спленэктомии.

6. 5

Комментарии. У этого пациента отмечаются коликообразные боли в животе, рвота, кровь в стуле, что отражает поражение кишечника. Сочетание с пальпируемой пурпурой на нижних конечностях, двусторонним артритом голеностопных суставов и гематурией, артериальной гипертензией и отёками (свидетельствующими о нефритическом синдроме) в высокой степени свидетельствует о типе васкулита мелких сосудов. Отложение иммунных комплексов IgA в сосудистых стенках является основным механизмом иммуноглобулинового васкулита А. IgA-васкулиту чаще всего предшествует вирусная инфекция, которая, как предполагается, вызывает увеличение продукции IgA, последующее отложение иммунных комплексов IgA в сосудах и активацию каскада комплемента. Поражение сосудов кишечной стенки приводит к отёку и утолщению кишечной стенки. У пациентов с поражением почечных сосудов развивается опосредованный иммунными комплексами IgA-гломерулонефрит (IgA-нефропатия). IgA-васкулит — это клинический диагноз, основанный на наличии пальпируемой пурпуры, артрита и/или артралгии, желудочно-кишечных симптомов и нефрита. В большинстве случаев IgA-васкулит разрешается спонтанно, и стандартом лечения является поддерживающая терапия.

7. 3

Комментарии. Кровотечение, петехии и тромбоцитопения с нормальной морфологией тромбоцитов указывают на иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП). Различие между первичной и вторичной ИТП важно как для диагностических, так и для терапевтических целей. Тестирование на вирус гепатита С и ВИЧ рекомендуется всем взрослым пациентам с подозрением на ИТП, поскольку ВГС и ВИЧ-инфекция являются частыми причинами вторичной ИТП. Другие причины вторичной ИТП включают аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС), приём лекарственных препаратов и лимфопролиферативные заболевания.

8. 2

Комментарии. Варфарин используется для предотвращения образования тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий, но это препарат с узким терапевтическим окном, то есть даже незначительное повышение биодоступности варфарина может вызвать признаки варфариновой токсичности, такие как экхимозы. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) метаболизируются определённым классом цитохрома Р450, но могут также действовать как ингибиторы этого класса ферментов (субстратное ингибирование). Это приводит к порочному кругу повышения уровня ИПП, и в высоких концентрациях некоторые ИПП, такие как омепразол и эзомепразол, могут ингибировать класс цитохрома Р450, который метаболизирует фармакологически активный стереоизомер варфарина. За счёт ингибирования цитохрома Р450 эти ИПП могут повышать концентрацию варфарина до сверхтерапевтического уровня и вызывать токсичность варфарина. Другие препараты, которые могут усиливать токсичность варфарина посредством ингибирования цитохрома Р450, включают амиодарон (противоаритмический препарат), вальпроат натрия (противоэпилептический препарат), азольные противогрибковые препараты и некоторые антибиотики (метронидазол, сульфаниламиды, хлорамфеникол).

9. 4

Комментарии. Болезненная пурпура, геморрагические буллы и участки некроза, появляющиеся в первые дни лечения варфарином, с большой долей вероятности свидетельствуют о вызванном варфарином некрозе кожи. Концентрат протеина С используется как часть неотложной терапии для устранения некроза кожи, вызванного варфарином, у этого пациента. Это осложнение возникает на ранней стадии терапии варфарином, когда антикоагулянтные факторы, протеины С и S, истощаются быстрее, чем прокоагулянтные факторы, вызывая состояние гиперкоагуляции, которое может привести к развитию микротромбов. Люди с дефицитом протеина С подвержены повышенному риску этого осложнения. Неотложная помощь включает отмену варфарина и внутривенное введение витамина К, гепарина и источника про-

теина С (концентрат протеина С или свежезамороженная плазма). В случаях полнослойного некроза кожи обширные поражения могут потребовать хирургической обработки и пересадки кожи. Индуцированный варфарином некроз кожи можно предотвратить путём одновременного введения гепарина до тех пор, пока варфарин не начнёт действовать (переходная терапия).

10. 4

Комментарии. Сочетание петехий, кровотечений из слизистых оболочек, носовых кровотечений, гематурии и изолированной тромбоцитопении с нормальной морфологией тромбоцитов у здоровой в остальном женщины детородного возраста указывает на иммунную тромбоцитопению (ИТП). Гиперплазия мегакариоцитов — типичная находка при биопсии костного мозга у пациентов с ИТП. Поскольку тромбоциты разрушаются в системном кровообращении антителами против рецептора GPIIb/IIIa, костный мозг пытается компенсировать это увеличением числа синтезирующих тромбоциты мегакариоцитов. Хотя ИТП часто протекает бессимптомно, у некоторых пациентов могут развиться признаки нарушения кровоточивости, включая петехии, носовые кровотечения, слизистые кровотечения, лёгкие кровоподтёки, гематурию и мелену.

Глава 11. Тромбофилии

1. 2

Комментарии. У этого молодого человека тромбоз глубоких вен (опухшая болезненная нога с положительным симптомом Хоманса, положительный D-димер, положительные признаки УЗИ). Несмотря на получение терапевтической дозы гепарина, его активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) почти не увеличивается и остаётся в пределах нормы, что свидетельствует о дефекте белка-мишени для гепарина. Дефицит антитромбина III (ATIII) является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием. Пациенты с дефицитом ATIII переносят более высокие дозы гепарина (также известна как гепаринорезистентность) без каких-либо изменений в АЧТВ. Если терапевтические цели не достигаются с помощью гепарина (в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормального диапазона АЧТВ), может потребоваться дополнительный концентрат антитромбина. Дефицит антитромбина III составляет около 0,1% наследственных случаев гиперкоагуляции и приводит к состоянию прокоагуляции из-за повышенного уровня тромбина и фактора X. Ни один из этих факторов не упоминается в лабораторных исследованиях этого пациента.

2. 5

Комментарии. Наличие тромбоэмболии лёгочной артерии у этой пациентки, использование варфарина и клинические признаки: болезненность икроножных мышц, отёк, гиперемия, повышенный уровень D-димера и не-

сжимаемая подколенная вена указывают на тромбоз глубоких вен. Лабораторные данные указывают на нечувствительность к активированному протеину С как на основную причину. Мутация фактора свёртывания крови V (фактор V Лейдена) не позволяет активированному протеину С, мощному антикоагулянту, ингибировать коагуляционный каскад. Это вызывает прокоагулянтное состояние за счёт активации протромбина в тромбин (то есть тромбофилию), что привело к ТГВ у этой пациентки.

3. 3

Комментарии. Боль в суставах пациентки, феномен Рейно и ретикулярное ливедо указывают на системную красную волчанку. Наличие невынашивания беременности и/или тромбозы в анамнезе требуют исключения антифосфолипидного синдрома (АФС). При АФС антитела направлены против фосфолипидов, в том числе кардиолипинов, которые являются важным компонентом внутренней митохондриальной мембраны. Антикардиолипиновые антитела связаны с рядом заболеваний, включая СКВ и АФС. Поскольку у этой пациентки, скорее всего, имеет место СКВ (боли в суставах, синдром Рейно, ретикулярное ливедо) и три повторных самопроизвольных выкидыша до 10 недель, следует заподозрить АФС. Диагноз подтверждается тестированием на антитела к кардиолипину (IgM, IgG), антитела к β2-гликопротеину (IgM, IgG), волчаночный антикоагулянт.

4. 5

Комментарии. Использование этой пациенткой комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) и недавний период иммобилизации во время её длительного авиаперелёта подвергают её повышенному риску развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), что согласуется с её клиническими данными и положительным D-димером. Эстроген, содержащийся в КГК, снижает уровень протеина S. Поскольку протеин S является важным кофактором протеина С, который инактивирует прокоагулянтные факторы Va и VIIIa, снижение уровня протеина S приводит к повышенному риску образования тромбов и развития ТГВ.

5. 4

Комментарии. Этот пациент, вероятно, имеет тромбоз печёночной вены вследствие приобретённого дефицита антитромбина III (ATIII) из-за почечной недостаточности. ATIII связывается с гепарином на эндотелиальных клетках и образует комплекс с тромбином [тромбин-антитромбиновый (ТАТ) комплекс], ингибирующий коагуляцию. Его дефицит может проявляться тромбозом в раннем возрасте (до 50 лет) и сопряжён с самым высоким риском тромботических событий среди наследственных тромбофилий. Дефицит ATIII может возникать из-за сниженного синтеза (повреждение печени) или повышенной потери (нефротический синдром, энтеропатия, ДВС-синдром, сепсис, ожог, травма, микроангиопатия и операции с искусственным кровообращением).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / под ред. О. А. Рукавицына. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.

2. Апластическая анемия : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/696_1

3. Витамин B_{12}-дефицитная анемия : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2

4. Гематология : национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.

5. Железодефицитная анемия : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1

6. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/699_1

7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. – Т. 1, ч. 1. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1995. – С. 216–222.

8. Острый миелоидный лейкоз : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/131_1

9. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/695_1

10. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О. А. Рукавицына. – Москва : Литтерра, 2021. – 784 с.

11. Физиология и патология гемостаза : учебное пособие / под ред. Н. И. Стуклова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.

12. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134_1

13. Хронический миелолейкоз : клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142_1

Учебное издание

Чулков
Василий Сергеевич,

Чулков
Владислав Сергеевич

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Учебное пособие

В авторской редакции.

Издатель: Василий Сергеевич Чулков.

ISBN 978-5-600-03404-4

Подписано в печать 25.10.2022.
Формат 60 × 84 $^{1}/_{16}$. Усл. печ. л. 12,09. Уч.-изд. л. 9,05.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman cyr.
Печать лазерная. Тираж 100 *экз.* Заказ № 2799/22.

Подготовлено к печати в издательском центре «Титул»
Тел.: +7 351 215-04-15, +7 351 230-67-37; e-mail: titul74@inbox.ru

Отпечатано в ПЦ «ПРИНТМЕД»
454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а
Тел. +7 351 230-67-37; e-mail: rinmed@mail.ru